ISSN：0037－3796

神経化学

Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry
Vol.45 (No.2,3),2006

第28回 日本生物学的精神医学会
第36回 日本神経精神薬理学会
第49回 日本神経化学会大会
合同年会

抄録号

平成18年8月



持続性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤

指定医薬品　処方せん医薬品注）　薬価基準収載

ブロプレス®錠2・4・8・12

（一般名：カンデサルタン シレキセチル錠）注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

〔資料請求先〕
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号
http://www.takeda.co.jp/

(0511)

目次

会長挨拶 71

歴代会長
- 日本生物学的精神医学会 74
- 日本神経精神薬理学会 75
- 日本神経化学会 76

案内
- 合同年会案内 78
- 日程表 80
- 会場へのアクセス 83
- 会場案内図 84

参加者へのご案内 86

学会からのお知らせ 91

プログラム 99
- プレナリーレクチャー 101
- 招待講演 101
- 教育講演 102
- シンポジウム 103
- モーニングセミナー 114
- ランチョンセミナー 114
- イブニングセミナー 116
- NC 理事会企画オープンシンポジウム 116
- 市民公開講座 118
- 国際ミニシンポジウム 121
- ワークショップ 126
- 一般演題（口演・ポスター） 134

講演抄録 213
- プレナリーレクチャー 215
- 招待講演 217
- 教育講演 221
- シンポジウム 227
- 国際ミニシンポジウム 285
- ワークショップ 302
- 一般演題（口演・ポスター） 331

人名索引 573

キーワード 615

学会掲示板 631

ご挨拶

このたび、第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会大会の３学会合同年会を平成18年９月14日（木）～16日（土）の３日間、名古屋国際会議場（名古屋市）において開催することとなりました。

精神医学関連の三学会が合同で年会を開催するのは初めての試みです。精神疾患の解明と治療を共通の課題としながらも、アプローチの異なる三学会が合同で学術大会を開催することにより、課題解明の深まりと会員の相互交流が一層活発になることを期待しております。

21世紀は脳と心の世紀と呼ばれています。それは社会の進歩・複雑化・多様化に伴うこころの病を含む様々なこころの問題が浮上していること、こころの問題の基盤としての脳の理解を大きく進歩させる、神経科学、分子生物学、ゲノム医科学、情報科学といった関連諸科学の目覚しい発展が注目されていることによります。

こころの病への対策は社会から緊急に強く求められております。例えば、わが国では毎年三万人以上もの自殺者を抱えております。その背景にあるうつ病、統合失調症、不安障害などの問題がクローズアップされております。また高齢化社会とともに増え続ける認知症対策や、小児･児童期のこころの理解と解決も極めて重要な課題になっております。

これまで、三学会はこころと脳の科学の特定分野の進歩と発展を目指して、それぞれ海外の基礎・臨床研究者とも交流しながら、学術情報の交換、討論、研究の向上ならびに研究者間の親睦を図る全日本的な学術団体として、活動し、精神医学研究に貢献をしてきました。

複雑な脳の機能障害を基盤とし、個人史的・社会的ストレスも関与して形成されるこころの病を克服するには、特定の研究方法や領域に焦点を絞った研究のみでは限界があります。この間の学問の進歩によって、脳科学には共通の研究基盤が構築されました。学会の垣根を越えた研究者の共同作業やコミュニケーションが十分可能であるとの認識が広がりました。各領域の研究者の専門性を生かしつつも、他領域の研究者との協力により、より効率的にこころの病の脳的基盤の解明と対策に貢献できる成果を生み出すことが可能になったといえましょう。

このような状況を踏まえ、精神疾患とこころの問題で苦しむ人々に還元できる成果を、一日でも早く生み出すことを期して、今回、三学会の年会を合同で開催することに致しました。

本大会では、メインテーマを「分子から読み解く精神機能と疾患」とし、ノーベル賞受賞者である利根川進博士やArvid　Carlsson博士をはじめとして多くの著名な研究者による招待講演やメインテーマに即した多くのシンポジウム、教育講演、アジアからの招待研究者を主とするセッション（英語による）、および市民公開講座等を企画しております。

今回の大会が、ご参加の皆様方にとって有益なアイデアの獲得や情報交換の場、また新たな親睦の場となることを切に願っております。多数の方々のご参加をお待ちしております。

第28回日本生物学的精神医学会　会長　岡崎　祐士
第36回日本神経精神薬理学会　会長　尾崎　紀夫
第49回日本神経化学会大会　会長　鍋島　俊隆

Welcome Message

It is our great pleasure to announce that the Joint Meeting of the 28th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry, the 36th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology, and the 49th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry will be held on September 14-16, 2006(Thursday-Saturday) at the Nagoya Congress Center, Nagoya, Japan.

This is the first attempt to organize such a joint annual meeting with these three societies, all related to the field of psychiatry. We expect that holding a joint academic conference of the three societies, whose approaches to the field differ but which all share the challenge of the elucidation and treatment of mental illness, will deepen understanding of these common issues and result in more active exchanges among members.

The 21st century has been hailed as the "century of the brain and mind."-This is partly due to the increasing visibility of various problems of the mind associated with the evolution, complexity and diversity of society, including mental disorders. It is also, however, a result of the dramatic development of the related sciences of neuroscience, molecular biology, genomics, and informatics, which are bringing about immense advances in our understanding of the brain - the seat of these problems of the mind.

Society has strong, urgent expectations for measures to address mental disorders. For instance, with more than 30,000 people committing suicide each year in Japan, the illnesses behind this unfortunate statistic - depression, schizophrenia, anxiety disorder, and others - are being subjected to intense scrutiny. Other extremely important issues include measures to address the increase of dementia with the aging of society, and understanding the mind in the toddler and childhood years well enough to find solutions for its ailments.

To date, each of the three societies, pursuing the progress and development of its specialized field in the science of the mind and brain, has achieved exchanges of academic information, discussion, improvement of research, as well as camaraderie among researchers, while maintaining contacts with basic and clinical researchers from around the world. All three of these Japanese national academic societies have made active contributions to psychiatric research.

Yet, when it comes to overcoming illnesses of the mind, which are based in complex dysfunctions of the brain and shaped by individual history and social stressors, there are limits to research undertaken with a focus restricted to specific research methods or certain fields. Through recent advances in learning, a common platform for research in the neurosciences has been established. The recognition has grown that there is a great deal of potential for collaboration and communication among researchers which transcends the boundaries between academic societies. We can now say that cooperation among researchers from different fields, which makes the most of their special expertise in their own fields, can more efficiently yield outcomes that can contribute to elucidation of the foundations in the brain of illnesses of the mind, as well as to measures to treat them.

It is in light of this situation that, hoping to bring about results that can be of benefit to people suffering from mental illness and problems of the mind as soon as possible, we have decided to hold the annual meetings of the three societies jointly this year.

Under the main theme of the joint meeting, "Understanding of Mental Functions and Disorders on the Molecular Level," there will be guest lectures by Nobel laureates Dr. Susumu Tonegawa and Dr. Arvid Carlsson as well as many other distinguished researchers, a rich variety of symposia based on the main theme, educational lectures, sessions with invited researchers mainly from Asia (in English presentation), as well as programs for the public and other events.

It is our sincere hope that this joint meeting would provide all participants with an opportunity to acquire useful ideas and exchange information, and that it would serve as a venue for increasing camaraderie. We are looking forward to the participation of large numbers of our colleagues from all three fields.

Yuji Okazaki,M.D.
President, the 28th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry

Norio Ozaki,M.D.,Ph.D.
President, the 36th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology

Toshitaka Nabeshima,Ph.D.
President, the 49th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry

日本生物学的精神医学会

歴代会長（開催地、期日）

第1回	稲永　和豊	（久留米　1979.3.8－9）	
第2回	大月　三郎	（岡　山　1980.3.28－29）	
第3回	福田　哲雄	（京　都　1981.10.23－24）	
第4回	中澤　恒幸	（名古屋　1982.6.4－5）	
第5回	鳩谷　龍	（　津　1983.3.25－26）	
第6回	島薗　安雄	（東　京　1984.3.23－24）	
第7回	難波　益之	（岐　阜　1985.4.12－13）	開催中止
第8回	山口　成良	（金　沢　1986.3.27－28）	
第9回	山下　格	（札　幌　1987.5.8－9）	
第10回	中嶋　照夫	（京　都　1988.3.25－26）	
第11回	大熊　輝雄	（東　京　1989.3.24－25）	
第12回	高橋　三郎	（大　津　1990.3.29－30）	
第13回	町山　幸輝	（前　橋　1991.3.28－30）	
第14回	松本　啓	（鹿児島　1992.3.26－28）	
第15回	融　道男	（東　京　1993.3.17－19）	
第16回	三好　功峰	（神　戸　1994.3.23－25）	
第17回	十束　支朗	（山　形　1995.3.30－4.1）	
第18回	堺　俊明	（大　阪　1996.3.27－29）	
第19回	齋藤　正己	（大　阪　1997.3.26－28）	
第20回	阿部　和彦	（北九州　1998.3.26－28）	
第21回	佐藤　光源	（仙　台　1999.4.21－23）	
第22回	鈴木　二郎	（東　京　2000.3.30－4.1）	
第23回	中根　允文	（長　崎　2001.4.11－13）	
第24回	山内　俊雄	（さいたま　2002.4.10－12）	
第25回	越野　好文	（金　沢　2003.4.16－18）	
第26回	高橋　清久	（東　京　2004.7.21－23）	日本神経精神薬理学会と合同
第27回	武田　雅俊	（大　阪　2005.7.6－8）	〃
第28回	岡崎　祐士	（名古屋　2006.9.14－16）	日本神経精神薬理学会、日本神経化学会と合同
第29回	小山　司	（北海道　2007.7.11－13）	日本神経精神薬理学会と合同

日本神経精神薬理学会

歴代会長（開催地、期日）

第1回		（東　京　1971. 3.20）	精神薬理談話会年会
第2回		（東　京　1972. 3.18－19）	
第3回		（東　京　1973. 6.23）	
第4回		（東　京　1974. 9.28）	
第5回		（東　京　1975. 6.14）	
第6回		（東　京　1976. 6.26）	
第7回		（東　京　1977. 7. 2）	
第8回		（東　京　1978. 6.17）	
第9回	田所作太郎	（前　橋　1979. 5.19）	
第10回	柳浦　才三	（東　京　1980. 7.19）	
第11回	亀山　勉	（名古屋　1981.10. 9）	神経薬理研究会年会
第12回	加藤　伸勝	（京　都　1982. 9.17－18）	
第13回	渋谷　健	（東　京　1983.10. 6－7）	
第14回	中澤　恒幸	（名古屋　1984. 9.27－28）	
第15回	高折　修二	（京　都　1985. 9.26－27）	日本神経精神薬理学会年会
第16回	稲永　和豊	（久留米　1986. 9.25－26）	
第17回	柳田　知司	（横　浜　1987. 9.24－25）	
第18回	更井　啓介	（広　島　1988. 9.21－22）	
第19回	植木　昭和	（福　岡　1989.10.24－25）	
第20回	假屋　哲彦	（甲　府　1990.10.17－18）	
第21回	田所作太郎	（前　橋　1991.10.31－11. 1）	
第22回	山下　格	（札　幌　1992.10. 8－9）	
第23回	小林　雅文	（東　京　1993. 9.28－29）	
第24回	渡辺　昌祐	（岡　山　1994.10.20－21）	
第25回	古川　達雄	（福　岡　1995.10.16－17）	
第26回	融　道男	（東　京　1996.10.24－25）	
第27回	福田　健夫	（鹿児島　1997.10.21－22）	
第28回	村崎　光邦	（東　京　1998.10.22－23）	
第29回	笹　征史	（広　島　1999. 9.14－15）	
第30回	佐藤　光源	（仙　台　2000.10.26－27）	
第31回	鍋島　俊隆	（広　島　2001.10. 2－5）	
第32回	三國　雅彦	（前　橋　2002.10.17－18）	
第33回	中嶋　敏勝	（奈　良　2003.10. 8－10）	
第34回	加藤　進昌	（東　京　2004. 7.21－23）	日本生物学的精神医学会と合同
第35回	小川　紀雄	（大　阪　2005. 7. 6－8）	〃
第36回	尾崎　紀夫	（名古屋　2006. 9.14－16）	日本生物学的精神医学会、日本神経化学会と合同
第37回	吉岡　充弘	（北海道　2007. 7.11－13）	日本生物学的精神医学会と合同

日本神経化学会

歴代会長（開催地、期日）

第1回			(大　阪　1958.10.11－12)
第2回			(東　京　1959.11.14－15)
第3回			(大　阪　1960.11. 5 － 6)
第4回			(東　京　1961.11.25－26)
第5回		中　修三	(大　阪　1962.11.17－18)
第6回		台　弘	(東　京　1963.10. 4 － 5)
第7回		中　修三	(大　阪　1964.10. 9 －10)
第8回		塚田　裕三	(東　京　1965. 9 .16－18)
第9回		佐野　勇	(大　阪　1966.10. 7 － 8)
第10回		小林　龍男	(東　京　1967.10. 5 － 6)
第11回		早石　修	(京　都　1968.10.18－19)
第12回		塚田　裕三	(東　京　1969.10.24－25)
第13回		高坂　睦年	(岡　山　1970.10.16－17)
第14回		山川　民夫	(東　京　1971.10.15－16)
第15回		中嶋　照夫	(大　阪　1972.10.15－16)
第16回		平野　修助	(東　京　1973.11.30－12. 1)
第4回	国際神経化学会議	塚田　裕三	(東　京　1973. 8 .26－31)
第17回		栗山　欣弥	(京　都　1974.10.24－26)
第18回		黒川　正則	(東　京　1975.11.13－15)
第19回		佐武　明・高橋　康夫	(新　潟　1976.10.14－16)
第20回		吉田　博	(大　阪　1977.10.27－29)
第21回		永田　豊	(名古屋　1978.10.26－28)
第22回		高垣玄吉郎	(東　京　1979.11.16－17)
第23回		柿本　泰男	(愛　媛　1980.11.13－15)
第24回		高橋　良	(長　崎　1981.11.27－28)
第25回		永津　俊治	(東　京　1982.11.13－15)
第26回		垣内　史朗	(大　阪　1983.11.14－16)
第27回		植村　慶一	(東　京　1984.11.15－17)
第28回		宮本　英七	(熊　本　1985.11. 5 － 7)
第29回		大月　三郎	(岡　山　1986.10.30－11.1)
第30回		塚田　裕三	(東　京　1987.10.28－30)
第31回		小暮　久也	(仙　台　1988.10.26－28)
第32回		野村　靖幸・山下　格	(札　幌　1989. 9 .27－29)
第33回		瀬川　富朗	(広　島　1990.10.24－26)
第34回		永井　克孝	(東　京　1991.10.14－16)
第35回		田中　亮	(名古屋　1992.10.20－22)
第1回	APSN国際会議	塚田　裕三	(名古屋　1992.10.22－23)
第36回		三木　直正	(大　阪　1993.10.25－27)
第37回		武富　保	(松　本　1994.10. 6 － 8)
第38回		中嶋　照夫	(京　都　1995. 7 . 1 － 2)
第15回	国際神経化学会議	栗山　欣弥	(京　都　1995. 7 . 2 － 7)
第39回		加藤　尚彦	(横　浜　1996.10. 2 － 4)
第40回		片岡　喜由	(松　山　1997.10.22－24)
第41回		御子柴克彦	(東　京　1998. 9 .21－23)
第42回		中村　重信	(広　島　1999. 9 .15－17)
第43回		東田　陽博	(金　沢　2000.10.18－20)
第44回		畠中　寛	(京　都　2001. 9 .26－28)
第45回		野村　靖幸	(札　幌　2002. 7 .17－19)
第46回		辻　省次	(新　潟　2003. 9 .24－26)
第47回		遠山　正彌	(大　阪　2004. 9 .21－23)

※神経化学懇話会：第１－９回／日本神経化学会：第10回－
※会長：第１回－12回、41回－／世話人代表：13－40回

第48回	神庭　重信	（福　　岡　2005．9．28－30）	
第49回	鍋島　俊隆	（名 古 屋　2006．9．14－16）	日本生物学的精神医学会、 日本神経精神薬理学会と合同
第50回	高坂　新一	（横　　浜　2007．9．10－12）	日本神経科学会、 日本神経回路学会と合同

第28回 日本生物学的精神医学会
第36回 日本神経精神薬理学会
第49回 日本神経化学会大会 合同年会案内

会長（BP）：岡崎　祐士（三重大学大学院医学系研究科　リサーチアソシエイト　客員教授、都立松沢病院　院長）
会長（NP）：尾崎　紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科　精神医学分野　教授）
会長（NC）：鍋島　俊隆（名古屋大学大学院医学系研究科　教授、医学部附属病院薬剤部長）
会　期：平成18年（2006年）9月14日（木）～16日（土）
会　場：名古屋国際会議場
〒456－0036　名古屋市熱田区熱田西町1番1号　TEL：052－683－7711
A 会 場　（1号館4F　レセプションホール）
B 会 場　（4号館1F　白鳥ホール1）
C 会 場　（4号館1F　白鳥ホール2）
D 会 場　（1号館4F　会議室141＋142）
E 会 場　（1号館3F　会議室131＋132）
F 会 場　（1号館3F　会議室133＋134）
G 会 場　（4号館3F　会議室431＋432）
ポスター・展示会場（1号館1F　イベントホール）
受付会場　（1号館1F　アトリウム）

理事会・評議員会／総会、各種委員会

第28回　日本生物学的精神医学会（BP）

理事会	9月14日（木）9：00～12：00	（会議室221）
評議員会／総会	9月15日（金）16：30～17：30	（B会場）
編集委員会	9月15日（金）8：00～9：30	（会議室213）
将来計画委員会	9月14日（木）18：30～20：30	（会議室143）

第36回　日本神経精神薬理学会（NP）

理事会	9月14日（木）14：00～16：00	（会議室221）
評議員会／総会	9月16日（土）14：00～15：00	（C会場）
受賞講演	9月16日（土）15：00～15：30	（C会場）
編集委員会	9月14日（木）10：00～11：30	（会議室135）

第49回　日本神経化学会大会（NC）

理事会	9月13日（水）13：30～17：00	（サイプレスガーデンホテル）
評議員会／総会	9月15日（金）11：00～13：00	（G会場）
受賞講演	9月15日（金）13：00～15：00	（G会場）
将来計画委員会	9月14日（木）12：00～13：00	（会議室436）
シンポジウム企画委員会	9月14日（木）12：00～13：00	（会議室213）
国際対応委員会	9月14日（木）12：00～13：00	（会議室437）
研究助成金等候補者選考委員会	9月14日（木）12：00～13：00	（会議室135）
出版・広報委員会	9月14日（木）12：00～13：00	（会議室143）
奨励賞選考委員会	9月15日（金）15：00～19：00	（会議室213）

第28回　日本生物学的精神医学会（BP）
組織委員（50音順）
天野　直二／岩田　仲生／兼本　浩祐／倉知　正佳／武田　雅俊／樋口　輝彦／森　則夫／和田　有司
プログラム委員（50音順）
鹿島　晴雄／加藤　忠史／兼子　直／神庭　重信／切池　信夫／小山　司／西川　徹／丹羽　真一
前田　久雄／渡辺　義文

第36回　日本神経精神薬理学会（NP）
組織委員（50音順）
赤池　昭紀／稲田　俊也／小野　秀樹／加藤　進昌／馬場　明道／松木　則夫／山田　清文／米田　幸雄
プログラム委員名簿（50音順）
井上　和秀／伊豫　雅臣／齋藤　利和／鈴木　勉／仲田　義啓／野村　総一郎／三國　雅彦／谷内　一彦

山本　経之／山脇　成人

第49回　日本神経化学会大会（NC）
組織委員（50音順）
浅井　清文／池中　一裕／小鹿　幸生／貝淵　弘三／鈴木　龍雄／東田　陽博／古川　昭栄／柳澤　勝彦
プログラム委員（50音順）
大平　敦彦／岡村　均／小川　智／片山　泰一／澤田　誠／遠山　正彌／直井　信／野田　幸裕／吉川　和明
渡辺　恭良

三学会合同年会運営委員（50音順）
飯高　哲也／伊東　亜紀雄／入谷　修司／岡崎　祐士／尾崎　紀夫／小森　照久／城山　隆／谷井　久志
鍋島　俊隆／新田　淳美／吉田　契造

第28回日本生物学的精神医学会事務局
三重県津市江戸橋２－174
三重大学大学院医学系研究科
神経感覚医学講座　精神病態学分野

第36回日本神経精神薬理学会事務局
名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学大学院医学系研究科
精神医学分野　（精神医学教室）

第49回日本神経化学会大会事務局
名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学大学院医学系研究科
医学部附属病院薬剤部

その他

神経化学会テニス大会　　9月16日（土）　夕方
問い合わせ、出席のご連絡
生理学研究所　東幹人　mhigashi@nips.ac.jp

三学会合同ゴルフコンペ　　9月17日（日）
場所　鳴海C.C.
問い合わせ、出席のご連絡
石遊楽会幹事　和田昌師　masanori.wada@torii.co.jp

第1日：2006年9月14日(木)

会場	A会場	B会場	C会場	D会場	E会場	F会場	G会場	ポスター・展示会場			受付会場
施設名	レセプションホール	白鳥ホール1	白鳥ホール2	会議室141+142	会議室131+132	会議室133+134	会議室431+432	イベントホール			アトリウム
8:00											7:30～
30											
9:00	国際ミニシンポ① 統合失調症 座長：前田潔 座長：Hai-Gwo Hwu IS-1-1～9	国際ミニシンポ② うつ 座長：小島卓也 座長：Kua Ee Heok IS-2-1～7	国際ミニシンポ③ 認知症 座長：柳澤勝彦 座長：Guan-hua Du IS-3-1～9	国際ミニシンポ④ 依存 座長：佐藤光源 座長：Hwei-Hsien Chen IS-4-1～9	ワークショップ① 神経回路形成・発達 分化・神経突起伸張 座長：田代朋子 座長：和中明生 WS-1-1～7	ワークショップ② 精神疾患病態解明・ 治療薬 座長：亀井千晃 座長：五味田裕 WS-2-1～7	ワークショップ③ シナプス・痛覚 座長：久住一郎 座長：米田幸雄 WS-3-1～6	BP ポスター貼付 P1-B-001～105	NP・NC ポスター貼付 P1-N-001～112		
45											
11:00	プレナリーレクチャー① Arvid Carlsson 座長：永津俊治										
45											
12:00	ランチョンセミナー① 旭化成ファーマ・ ヤンセンファーマ	ランチョンセミナー② 明治製菓	ランチョンセミナー③ 日本オルガノン								
50											
13:00	プレナリーレクチャー② 利根川進 座長：尾崎紀夫							BP ポスター掲示	NP・NC ポスター掲示	企業展示	参加受付
14:00			EL-1：教育講演① 古谷野亘 座長：小澤寛樹								
15:00	JSP-1：合同シンポ① NP：エンドフェノタイプを利用したゲノム研究 座長：岩田仲生 座長：橋本亮太	JSP-2：合同シンポ② BP：統合失調症の脳病理は進行するか？ 座長：大久保善朗 座長：平安良雄	EL-2：教育講演② 橋本修二 座長：野田幸裕								
16:00			EL-3：教育講演③ 山本経之 座長：大熊誠太郎								
17:00		ワークショップ④ アポトーシス・神経細胞死 座長：秋山一文 座長：桐野豊 WS-4-1～6	ワークショップ⑤ グリア細胞の役割り 座長：大森哲郎 座長：鈴木勉 WS-5-1～5	ワークショップ⑥ 神経伝達物質・神経修飾物質・受容体 座長：佐藤真 座長：山本秀子 WS-6-1～7	ワークショップ⑦ 神経機能回復・神経再生・神経障害 座長：高坂新一 座長：仲嶋一範 WS-7-1～6	ワークショップ⑧ 依存性薬物 座長：池田和隆 座長：笹征史 WS-8-1～6	ワークショップ⑨ 認知症・記憶メカニズム・ストレス・うつ 座長：小鹿幸生 座長：楯林義孝 WS-9-1～6	BPポスター発表 P1-B-001～105			
18:00											
30											
19:00			NC理事会企画 オープンシンポジウム (NC) 2.5h						NP・NC ポスター撤去 P1-N-001～112		
20:00											
21:00											

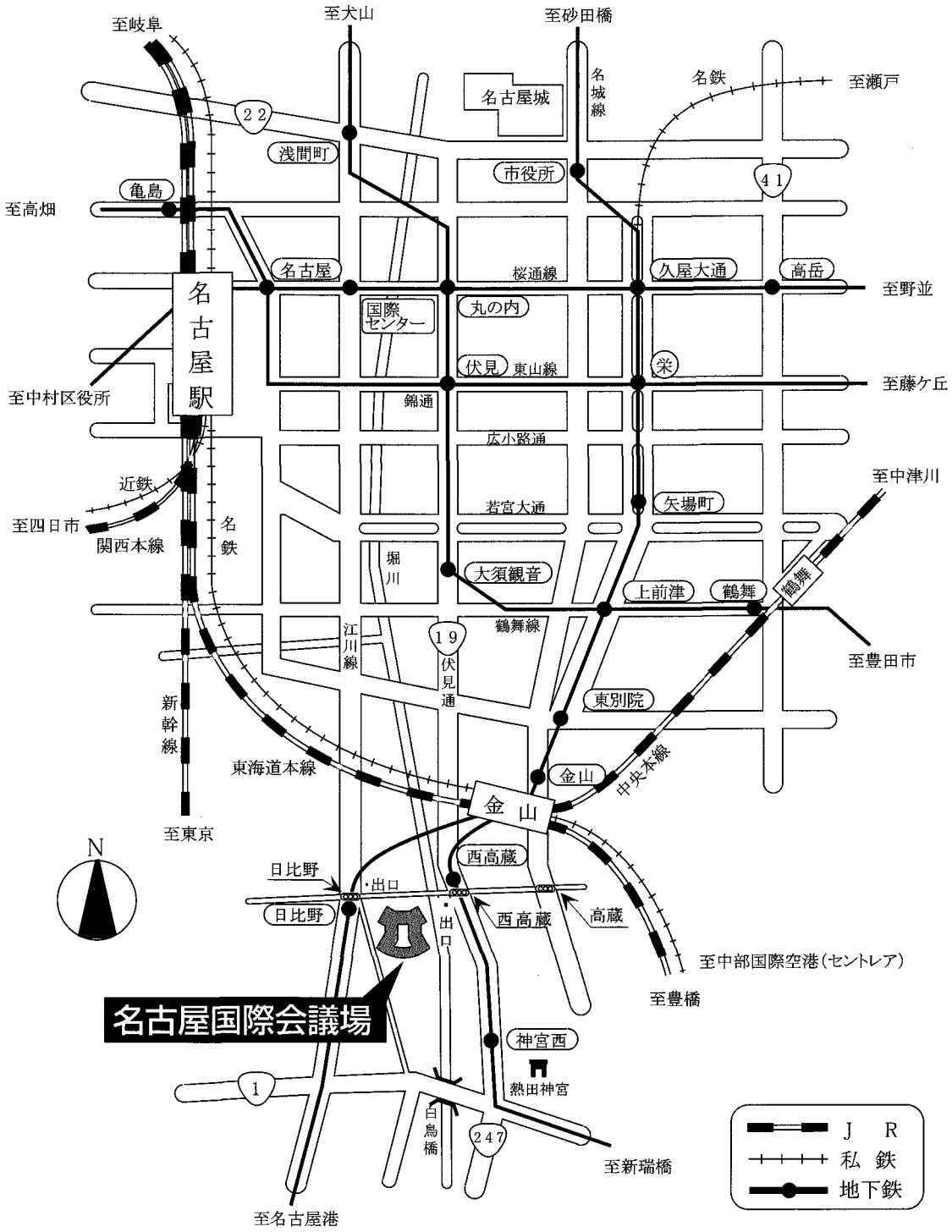
第２日：2006年９月15日(金)

会場	A会場	B会場	C会場	D会場	E会場	F会場	G会場	ポスター・展示会場			受付会場	懇親会場
施設名	レセプションホール	白鳥ホール1	白鳥ホール2	会議室141+142	会議室131+132	会議室133+134	会議室431+432	イベントホール			アトリウム	カスケード
8:00											7:30～	
50	モーニングセミナー① インビトロジェン											
9:00	NC：シンポジウム 精神神経疾患の病態解明への挑戦：分子から個体まで 座長：貝淵弘三 座長：大隅典子 SP-9	BP: シンポ関連講演 不安障害の分類をめぐって 座長：加藤進昌 演者：小山司 SP-1	BP：シンポ関連講演 双極性スペクトラム障害 座長：黒田重利 演者：樋口輝彦 SP-2	NP：シンポジウム アルツハイマー病治療の方向性 座長：田平武 SP-7			NC：シンポジウム 画像解析を用いた生体機能の解析 座長：谷内一彦 座長：渡辺恭良 SP-10	BP ポスター撤去期間 P1-B-001～105 BP ポスター掲示		NP・NC ポスター貼付 国際ミニシンポ (アジア以外の方) ワークショップ・ 一般口頭発表		
10:00		BP: シンポジウム 不安障害の生物学：最前線 座長：野村総一郎 座長：佐々木司 SP-3	BP：シンポジウム うつ病慢性化・難治化神経機構 座長：山脇成人 座長：三國雅彦 SP-4	NP：シンポジウム 遺伝子改変マウスを用いた行動科学 座長：宮川剛 SP-8								
11:00												
50												
12:00	ランチョンセミナー④ 大塚製薬	ランチョンセミナー⑤ アステラス製薬	ランチョンセミナー⑥ 大日本住友製薬・吉富薬品				NC 評議員会・総会 (２ｈ)					
50												
13:00		招待講演② Nancy C Andreasen 座長：岡崎祐士						BP ポスター貼付期間 P3-B-001～102				
14:00		BP：シンポジウム 統合失調症の発症準備の脳機構：予防を展望して 座長：鹿島晴雄 座長：兼子直 SP-5	BP：シンポジウム 生体防御機構と精神疾患 座長：神庭重信 座長：齋藤利和 SP-6				NC 奨励賞 受賞シンポジウム (2ｈ)			NP・NC ポスター掲示	企業展示	
15:00	招待講演① 御子柴克彦 座長：池中一裕											
16:00				一般口頭発表① 神経分化・細胞膜興奮・神経回路形成 座長：太田茂 座長：島田昌一 O-001～007	一般口頭発表③ 統合失調症・不安・うつ病 座長：塩江邦彦 座長：森信繁 O-013～018・024	一般口頭発表⑤ 痛覚 座長：岡野栄之 座長：仙波恵美子 O-025～029	一般口頭発表⑦ 中枢刺激薬・依存性薬物 座長：成田年 座長：油井邦雄 O-037～041	BP ポスター掲示				
17:00		BP 評議員会・総会 (1ｈ)		17:50～	17:50～	17:20～	17:20～					
18:00	イブニングセミナー① ヤンセンファーマ	イブニングセミナー② グラクソ・スミスクライン	イブニングセミナー③ 協和発酵工業	一般口頭発表② 移植・再生 座長：池田官司 座長：木山博資 O-008～012	一般口頭発表④ 神経細胞死・アポトーシス 座長：片山泰一 座長：那波宏之 O-019～023	一般口頭発表⑥ サイトカイン・神経栄養因子 座長：橋本謙二 座長：古川昭栄 O-030～036	一般口頭発表⑧ 神経伝達物質・神経修飾物質 座長：窪田孝 座長：額田敏秀 O-042～048			NP・NC ポスター撤去 国際ミニシンポ (アジア以外の方) ワークショップ・ 一般口頭発表		
19:00												
20:00												懇親会
21:00												

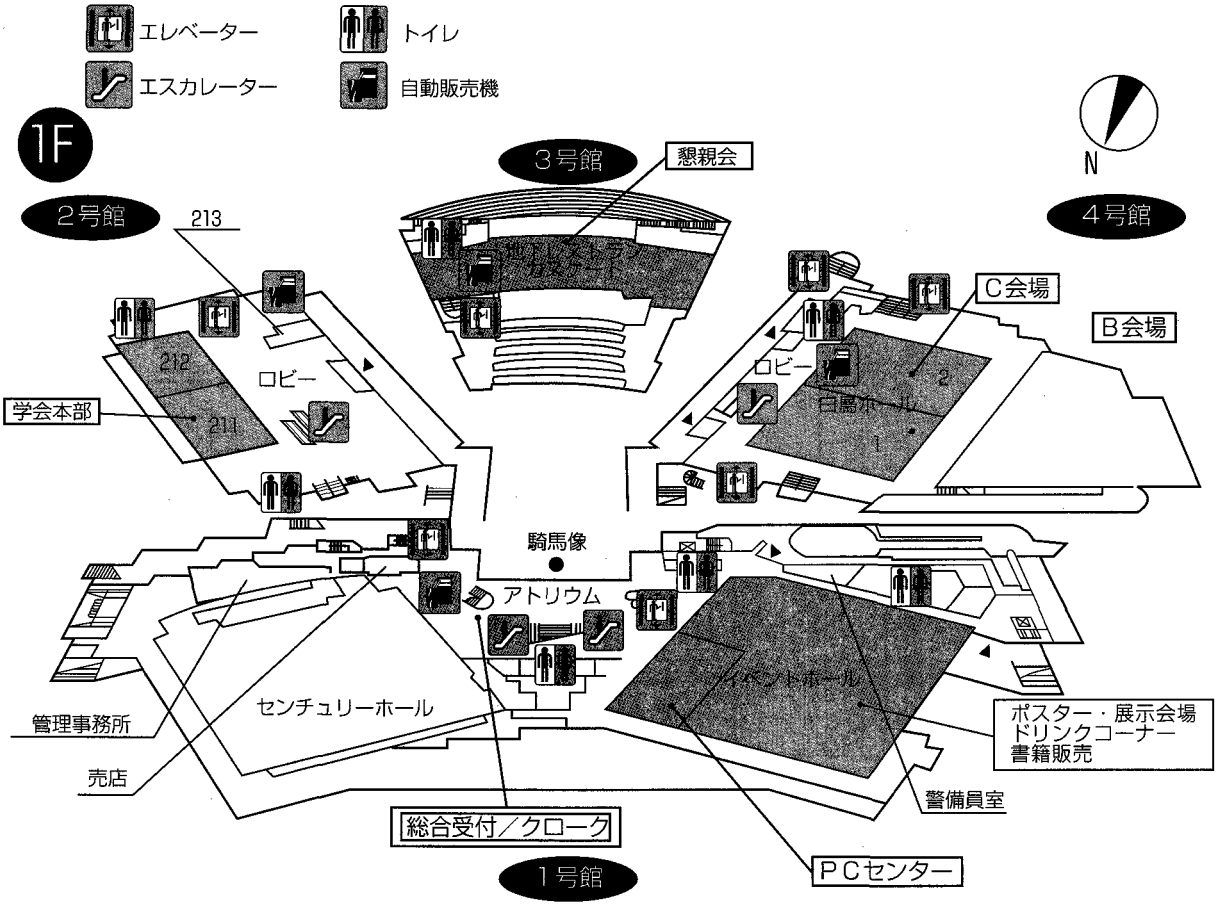
第3日：2006年9月16日(土)

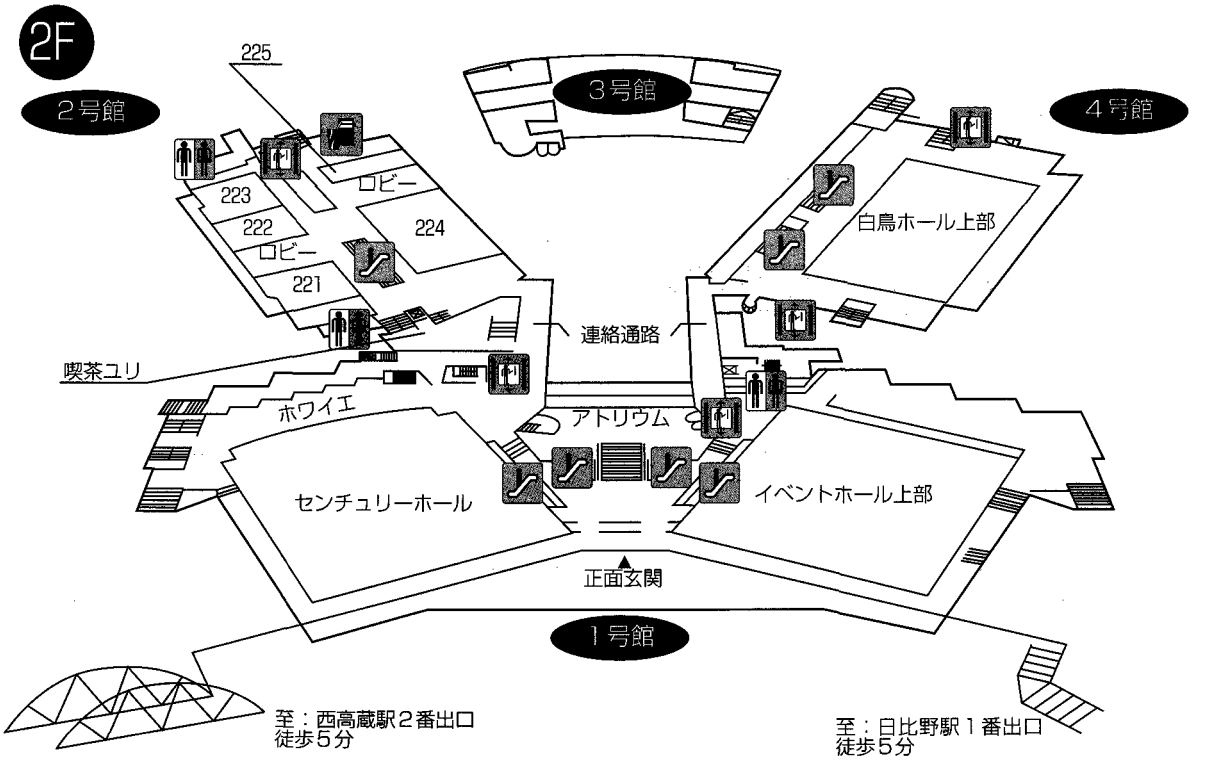
会場	A会場	B会場	C会場	D会場	E会場	F会場	G会場	ポスター・展示会場			受付会場
施設名	レセプションボールA	白鳥ホール1	白鳥ホール2	会議室141+142	会議室431+432	会議室133+134	会議室431+432	イベントホール			アトリウム
8:00											
9:00	JSP-3：合同シンポ③ NC：痛み情報伝達と情動の総合理解 座長：井上和秀 座長：鈴木勉	JSP-4：合同シンポ④ BP：Epigeneticsと精神疾患の成り立ち 座長：加藤忠史 座長：久保田健夫	EL-4：教育講演④ 染矢俊幸 座長：石田康					BP ポスター貼付 P3-B-001～102	NP・NC ポスター貼付 P3-N-001～114		
10:00			EL-5：教育講演⑤ 古川壽亮 座長：浅井清文					BP ポスター掲示	NP・NC ポスター掲示	企業展示	
11:00			EL-6：教育講演⑥ 大野欽司 座長：直井信								
12:00	ランチョンセミナー⑦ 日本イーライリリー	ランチョンセミナー⑧ ヤンセンファーマ	ランチョンセミナー⑨ ファイザー	ランチョンセミナー⑩ 大正富山医薬品							参加受付
13:00	招待講演③ 廣川信隆 座長：鍋島俊隆	招待講演④ Florence Thibaut 座長：倉知正佳									
14:00			NP 評議員会・総会 受賞講演 (1.5h)					BP ポスター発表 P3-B-001～102			
15:00											
16:00	JSP-5：合同シンポ⑤ NC：薬物依存形成の分子機構 座長：植田弘師 座長：山田清文	JSP-6：合同シンポ⑥ NP：時間生物学の分子的機構：基礎から臨床まで 座長：海老澤尚 座長：岡村均						BP ポスター撤去 P3-B-001～102	NP・NC ポスター撤去 P3-N-001～114		
17:00											
18:00											
19:00	市民公開講座　センチュリーホール　18:30～20:30 司会：太田 龍朗　演者：内山 真、野村 総一郎、小阪 憲司										
20:00											
21:00											

会場へのアクセス

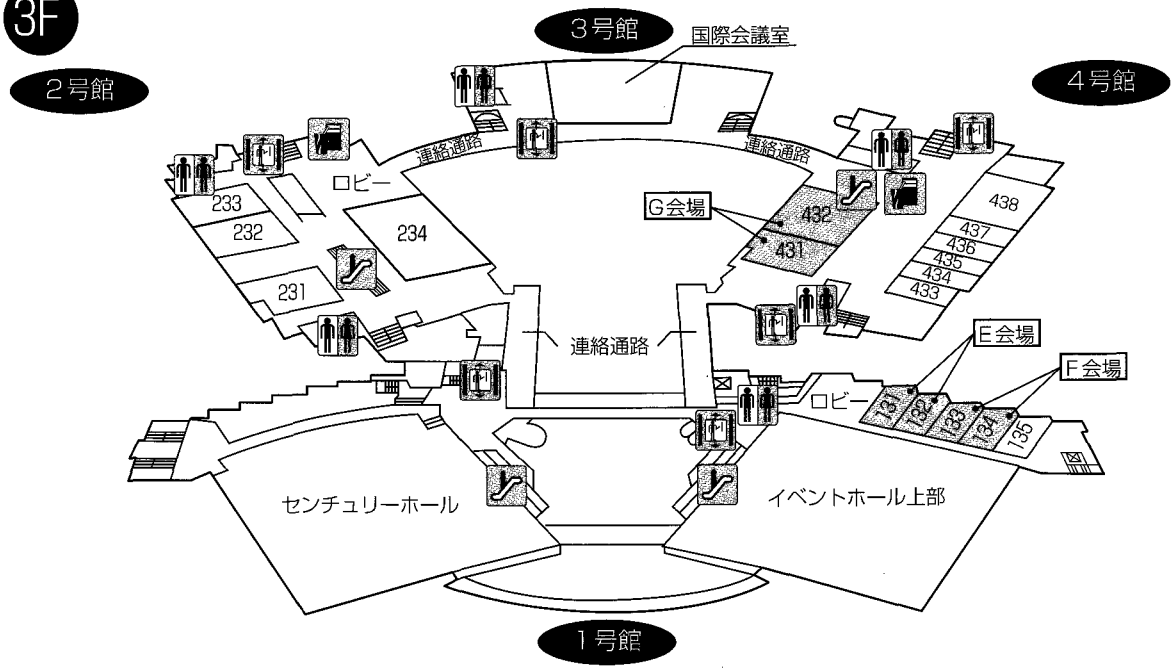


名古屋駅（近鉄線／名鉄線／JR線／東海道新幹線）	タクシー	名古屋駅 ⟶ 名古屋国際会議場	約20分	約2,000円
	地下鉄	名古屋駅 ⟶ 東山線「栄」／桜通線「久屋大通」 のりかえ ⟶ 名港線「日比野」／名城線「西高蔵」 下車 ⟶（徒歩約5分）名古屋国際会議場	約30分	地下鉄 230円
中部国際空港セントレア	名鉄線＋地下鉄	中部国際空港 ⟶（空港線快速特急25分）金山 ⟶（地下鉄2分） 名港線「日比野」／名城線「西高蔵」下車 ⟶（徒歩約5分）名古屋国際会議場	約40分	空港線 1,140 円 地下鉄 200 円

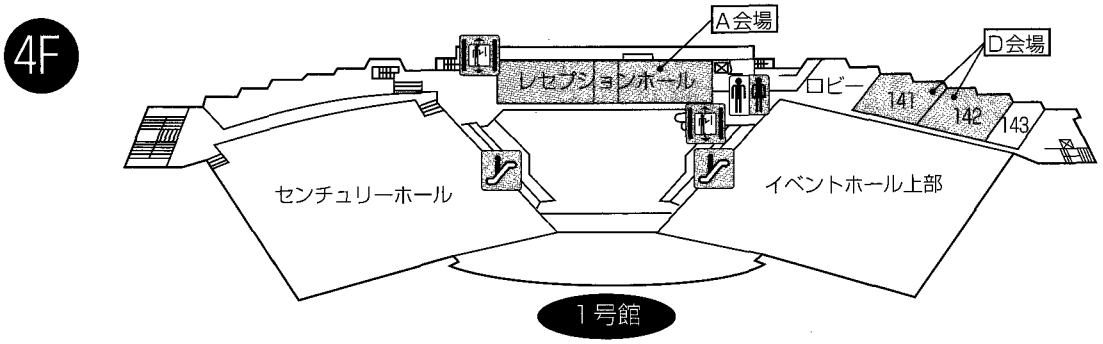

エレベーター
トイレ
エスカレーター
自動販売機
1F
N
2号館
213
3号館
懇親会
4号館
C会場
B会場
ロビー
212
学会本部
214
ロビー
白鳥ホール
2
1
騎馬像
アトリウム
センチュリーホール
イベントホール
管理事務所
売店
ポスター・展示会場
ドリンクコーナー
書籍販売
警備員室
総合受付／クローク
1号館
PCセンター


2F
2号館
225
3号館
4号館
ロビー
223
222
ロビー
221
224
白鳥ホール上部
連絡通路
喫茶ユリ
ホワイエ
アトリウム
センチュリーホール
イベントホール上部
正面玄関
1号館
至：西高蔵駅２番出口
徒歩５分
至：日比野駅１番出口
徒歩５分

3F


３号館
国際会議室
２号館
４号館
連絡通路
連絡通路
ロビー
233
232
231
234
G会場
432
431
438
437
436
435
434
433
連絡通路
E会場
F会場
ロビー
131
132
133
134
135
センチュリーホール
イベントホール上部
１号館

4F


A会場
D会場
レセプションホール
ロビー
141
142
143
センチュリーホール
イベントホール上部
１号館

参加者へのご案内

■参加者の方々へ

1．総合受付

合同年会期間中は1号館 アトリウムにて以下の日程で受付をいたします。

9月14日（木） 7:30～17:30
9月15日（金） 7:30～17:30
9月16日（土） 8:00～16:00

2．参加登録をお済ませの方へ

学会当日は大会事務局からお送りいたしました参加証（ネームカード）を必ずご持参ください。会期中はネームカードを必ず着用してください。万一、お忘れになられた場合には、受付までお申し出ください。市民公開講座を除き、ネームカードのない方の入場はお断りいたします。

3．参加申込み・参加費

参加申込みは年会当日にも受付を致します。
当日参加費は以下のとおりです。

	一　般	学　生
会員　参加費	12,000円	3,000円
非会員　参加費	13,000円	4,000円
懇親会　参加費	5,000円	3,000円

※学生の方は学生証の提示が必要になります

4．抄録集

事前参加登録をされた方は郵送された抄録集をご持参ください。一時会員・非会員など抄録集をお持ちでない方には受付にて一冊2,000円で販売いたします。

5．懇親会

懇親会は9月15日（金）の19：00より、カスケードにておこないます。BP国際学会奨励賞・学術賞、NC奨励賞の表彰式を兼ねて行います。

6．企業展示

企業展示は1号館1Fイベントホールにて以下の日程で行います。

9月14日（木） 9：00～18：00
9月15日（金） 9：00～17：00
9月16日（土） 9：00～17：00

7．クローク

合同年会期間中は1号館 アトリウムのクロークをご利用ください。

8．合同年会事務局

合同年会期間中の合同年会事務局は2号館　1F（211）に設けます。

9．取得単位について

本学会は、次の制度の対象学会となっています。対象の方は、総合受付付近の研修制度デスクにお越しください。

1）日本薬剤師研修センター及び愛知県病院薬剤師会における生涯研修制度（3単位／日）。
2）日本精神神経学会における精神科専門医制度

取得単位：　C群　　2時間以下　　10点
　　2～4時間　　20点
　　4時間以上　　30点

ポイントを取得なさりたい方は、「精神科専門医認定試験合格証（ポイントカード）」をご持参ください。入退場時に研修制度デスクにてカードをご提示いただければ、所定の手続きを実施いたします。なお、詳細につきましては、日本精神神経学会ホームページ(http://www.jspn.or.jp/)の「精神科専門医制度規則」「精神科専門医制度規則施行細則」をご覧ください。

10. 呼び出し、伝言

アナウンスでの参加者のお呼び出し、お電話の取次ぎ等は一切いたしません。1F　アトリウムに伝言板を設けておりますので、ご利用ください。

11. 宿泊・交通・観光案内

お問い合わせは下記までお願いします。

連絡先：トップツアー株式会社名古屋支店「精神三学会合同年会」係
〒460－0002　名古屋市中区丸の内2－17－18　名古屋東急ビル2F
TEL　052－232－1091　　FAX　052－232－1968
E－mail　nagoya4@toptour.co.jp
（営業時間）　月～金　　9:20－18:00
　　土　　9:20－12:40
　　日・祝祭日　休業

■発表者の方へ

1．発表者の方へ

1）筆頭演者はいずれかの学会の会員である必要がありますが、共同演者は必ずしもその必要はありません。ただし、発表は筆頭演者に限ります。
2）筆頭演者で現在非会員の方は、あらかじめ日本生物学的精神医学会、日本神経精神薬理学会または日本神経化学会に入会していただく必要があります。新規入会ご希望の方は、下記に入会手続きをしてください。なお、日本神経精神薬理学会では学会期間中一時入会可能な一時会員の制度があります。一時会員費は、1Fアトリウム　学会デスクでお支払いください。

新規入会をご希望の方
日本生物学的精神医学会／日本神経精神薬理学会
〒162－0802　東京都新宿区改代町26－1－B03
有限責任中間法人　学会支援機構
TEL　03－5206－6007　　FAX　03－5206－6008

日本神経化学会
〒160－0016　東京都新宿区信濃町35　信濃町煉瓦館
(財)国際医学情報センター内　日本神経化学会事務局
TEL　03－5361－7107　　FAX　03－5361－7091
E－mail　jsn@imic.or.jp

3）優秀演題賞について

＜日本生物学的精神医学会＞

一般演題ポスターの中から優秀な演題を「BP／NP／NC 2006 Nagoya 優秀演題賞」として表彰します。

演題登録時に入力いただいた事前抄録をもとに査読の際に行った予備審査結果および「BP／NP／NC 2006 Nagoya 優秀演題賞選考委員」による当日の発表の審査結果をもとに、優秀演題賞を選定します。各受賞者、演題名を学会誌などに告知すると共に、記念の楯（賞状）を授与（送付）します。

＜日本神経精神薬理学会、日本神経化学会大会＞
一般演題口演・ポスターの中から優秀な演題を「BP／NP／NC 2006 Nagoya 優秀演題賞」として表彰します。演題登録時に入力いただいた事前抄録をもとに査読の際に行った予備審査結果および「BP／NP／NC 2006 Nagoya 優秀演題賞選考委員」による当日の発表の審査結果をもとに、優秀演題賞を選定します。なお、優秀演題賞は37歳未満の研究者または学生を対象とします。各受賞者、演題名を学会誌などに告知すると共に、記念の楯（賞状）を授与（送付）します。

2．日本生物学的精神医学会に所属の方
日本生物学的精神医学会の所属の方は、学会当日にPsychiatry and Clinical Neurosciencesに掲載する英文抄録を会場受付にご提出ください（日本精神神経薬理学会および日本神経化学会を選択された方でも、日本生物学的精神医学会会員であれば英文抄録を受け付けます）。提出は、１Ｆ　アトリウム　日本生物学的精神医学会デスクで受け付けます。詳細は、「英文抄録作成の手引き」をお読みください。

■英文抄録作成の手引き
１）作成上の注意
・A4縦の用紙にダブルスペースとします。上下左右に適当な余白を残してください。
・著者名は「名」の頭文字を先にし、ピリオド「.」の後「姓」を大文字で書いてください。所属及びアドレスはできるだけ簡略化してください。
例）T. HAYASHI, N. HATAKEYAMA, Dept. Psychiatry, Nagoya Univ., Nagoya
・本文の長さは一般演題120語以内、シンポジウム・ワークショップ等では200語以内としてください。タイトル、著者名、所属は語数に含めません。
・図表の類は一切省いてください。
・文献の列記は避け、どうしても必要であれば本文中に織り込んでください。
・著者校正はありませんので、読みやすい原稿にしてください。
２）提出方法
（ア）提出の際、CD－Rも一緒に提出してください。CD－R表面には、筆頭著者名、所属、演題名、使用ソフトを必ず明記すること。CD－Rは返却できませんので、ご了承ください。
（イ）送付先ラベルを同封してください。
（ウ）年会第3日の正午を締め切りとします。締め切りに間に合わなかった抄録は、Proceeding掲載を希望されないものといたします。
３）掲載料、別刷料金
（ア）掲載料、別刷料金は抄録提出の際、学会会場にてお支払いください。
（イ）Psychiatry and Clinical Neurosciencesに掲載される抄録は、Proceeding全体として印刷され、個々の演題についての別刷は作成されませんのでご注意ください。
（ウ）別刷希望部数を原稿の右上端の余白に朱書してください（不要の時は「不要」）。
掲載料　4,000円（１演題につき）　別刷料金　1,000円（１部につき。郵送料込）

3．一般演題口演発表者、ワークショップおよび国際ミニシンポジウム発表者の方へ
＜発表について＞
１）あらかじめご自身の発表会場のご確認をお願いいたします。
２）会場へお越しになる前には必ずご自身で、**１Ｆイベントホール内のPCセンターにセッション開始30分前までにお立ち寄りください。** PCセンターに発表データの入ったメディア（CD－RまたはUSBフラッシュメモリ）をご持参いただき、所定の機器で動作確認を行ってください。メディアには当日発表されるデータ以外のデータは入れないようにしてください。試写、確認が終わりましたら、発表開始時刻の10分前までには、各会場の次演者席にお着きください。
３）一般演題口演の発表時間は、一演題につき発表10分、討論5分です。発表の際には、演台にセットされてい

ますPCを各自で操作し進めてください。

4）**日本神経精神薬理学会・日本神経化学会の一般口頭発表者全員（国際ミニシンポジウム・ワークショップ含む）は、15日（金）にポスター掲示をお願いいたします。**ポスター掲示の方法については、「ポスター発表者について」をお読みください。

＜データ作成及び会場での取り扱いについて＞

1）プレゼンテーション作成ソフトはWindows版PowerPoint2003を使用ください。文字フォントはWindows標準のものをご使用ください。これ以外の文字フォントを使用した場合は、文字、段落のくずれ、文字化け、表示されないなどのトラブルが発生する可能性があります。

2）画面の解像度はXGA（1024 × 768）です。解像度がこれより大きい場合は、画面の周囲が切れてしまうことがありますのでご注意ください。

3）発表内容の写真などはjpegなどの汎用フォーマットを、動画はWindows Media Playerで再生可能な形式としてください。動画をPowerPointに埋め込む場合、Windowsの標準であるWindows Media Playerで動作する形式をお使いください。これ以外の形式での動画は再生できません。動画を使用する場合、リンク切れにご注意ください。メディアにコピーした後、作成したPC以外のPCで動作確認することにより解決できます。なお、動画ファイルには拡張子（.aviなど）を必ずつけてください。また、データ作成後、他のパソコンで正常に動作するかどうか必ず確認してください。動画やアニメーションを扱う場合は、自動プレゼンテーション再生に設定しておくことをお勧めいたします。

4）一般演題口演の方は、動画は可能ですが音声を発表データに使用することはできません。

5）お持込いただけるメディアは、CD－RもしくはUSBフラッシュメモリです。

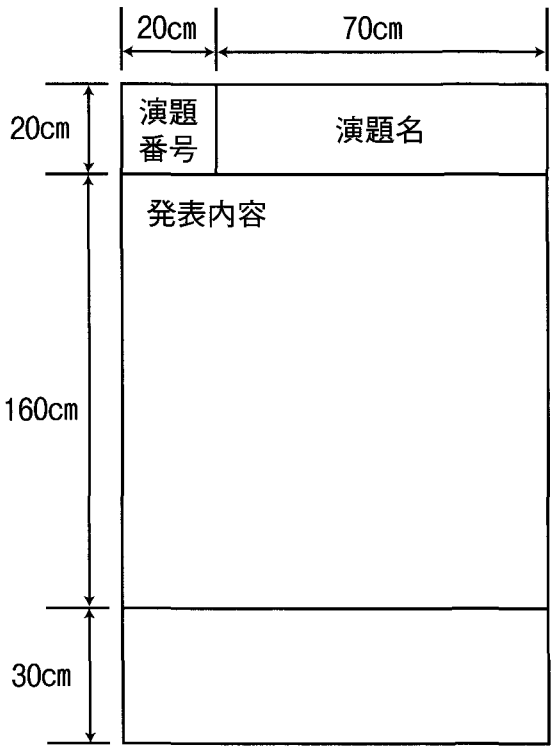
6）データのファイル名には、一般演題口演の方は、演題番号（半角）に続き、発表者の氏名を必ず入れてください。シンポジストの方は、氏名を必ず入れてください。（例：P１－B－001山田太郎.ppt）

7）**Macintoshでプレゼンテーションデータを作成される方は、ご自身のPCをお持込ください。**お持込をされる場合は、お持込のPCの外部モニター出力端子の形状を必ず確認し、必要な場合は接続用の端子をご持参ください。接続は、Mini　D－sub 15ピン３列コネクター（通常のモニター端子）となります。

8）発表データをCD－Rにコピーする場合は、ファイナライズ（セッションのクローズ･使用したCDのセッションを閉じる）作業を必ず行ってください。この作業を行わなかった場合、データを作成したPC以外でデータを開くことができなくなり、発表が不可能になります。

9）不意のアクシデントに備え、必ずバックアップデータをご持参ください。

10）発表終了後、プレゼンテーションファイルは全て消去いたします。



4．ポスター発表者の方へ

1）ポスター掲示には、ポスターパネルを用意いたします。貼付スペースは横90cm×縦160cmの範囲とします。パネル左上に20cm四方の演題番号を事務局で用意します。その右側に縦20cm×横70cmのサイズで、演題タイトル・演者名・所属を表記してください。

2）ポスターは研究の目的、方法、結論が明確に分かるように書いてください。また､2－3mの距離からでも十分に分かる大きさの文字で作成してください。

3）ポスター貼付用の押しピンは事務局で用意します。これ以外のピンやテープ類は使用しないでください。

4）ポスター会場は､１Ｆ　イベントホールです。（日本神経精神薬理学会・日本神経化学会の一般口頭発表者全員（国際ミニシンポジウム・ワークショップ含む）は、15日（金）がポスター掲示の日となります）　ポスター受付にてピンをお受け取りの上、ご自分の演題番号の

記載されたポスターパネルに貼付けをお願いします。

5）発表データと発表言語は以下の通りでお願いします。

	ポスター発表		口頭発表	
	発表データ	発表言語	発表データ	発表言語
BP	日本語・英語どちらでも可	日本語	−	−
NP/NC	英語	−	英語	英語（学生は日本語・英語どちらでも可）

6）ポスターの貼付け及び撤去は、下記の時間帯に発表者ご自身で行ってください。演題発表時間は、1演題につき発表10分、討論5分です。発表開始時刻の10分前までにはご自身のポスターの前で待機してください。

＜日本生物学的精神医学会で発表の方＞

日本生物学的精神医学会での発表の方は、下記の時間帯で討論をおこないます。演題発表時間は、1演題につき発表10分、討論5分です。発表開始時刻の10分前までにはご自身のポスターの前で待機してください。

■1日目に発表の方（対象演題：P1−B−001 ～ 105）
貼付期間…9月14日（木）　8：30 − 10：00
ポスター討論…9月14日（木）　17：00 − 18：30
撤去期間…ポスター討論終了後～9月15日（金）12：00

■3日目に発表の方（対象演題：P3−B−001 ～ 102）
貼付期間…9月15日（金）13：00 ～ 9月16日（土）10：00
ポスター討論…9月16日（土）14：00 ～ 15：30
撤去期間…9月16日（土）15：30 ～ 17：00
※15日（金）は、討論はございません。

＜日本神経精神薬理学会、日本神経化学会大会で発表の方＞

■1日目にポスター発表の方（対象演題：P1−N−001 ～ 112）
貼付期間…9月14日（木）　8：30 − 10：00
ポスター発表…9月14日（木）10：00 ～ 18：30
撤去期間…9月14日（木）18：30 ～ 19：30

■2日目にポスター発表の方
（対象演題：国際ミニシンポジウム（アジアの方以外）・ワークショップ・一般口頭発表の方）
貼付期間…9月15日（金）8：30 ～ 10：00
ポスター発表…9月15日（金）10：00 ～ 17：30
撤去期間…9月15日（金）17：30 ～ 19：30

■3日目にポスター発表の方（対象演題：P3−N−001 ～ 114）
貼付期間…9月16日（土）8：30 ～ 10：00
ポスター発表…9月16日（土）10：00 ～ 15：30
撤去期間…9月16日（土）15：30 ～ 17：00

学会からのお知らせ

1. 評議員会

日　時：9月15日（金）11時10分～12時10分
場　所：G会場（会議室431＋432）

日本神経化学会2006年度評議員会議題（案）
「合同大会から脳科学連合へ」

2. 総会

日　時：9月15日（金）12時10分～12時50分
場　所：G会場（会議室431＋432）

日本神経化学会2006年度総会議題（案）

1．理事長報告
2．庶務報告
3．会計報告
4．出版・広報報告
5．プログラム編成報告
6．各種委員会報告
　①将来計画委員会
　②脳研究推進委員会
　③国際対応委員会
　④出版・広報委員会
　⑤研究助成金等候補者選考委員会
　⑥シンポジウム企画委員会
7．2006年度奨励賞選考結果報告
8．2005年度決算の件
9．同　　監査報告
10．2007年度予算の件
11．評議員選任の件
12．名誉会員推薦の件
13．次期大会の件
14．その他

日本神経化学会

2006年度第1回理事会議事録

日　時：2006年3月22日（水）13：00～17：00
会　場：（財）国際医学情報センター　3階　第4会議室
出　席：遠山正彌（理事長）、池中一裕（副理事長、国際対応委員長）、田代朋子（庶務担当）、井上和秀（会計担当）、柳澤勝彦（出版・広報担当）、佐藤真（研究助成金等候補者選考委員長）、島田昌一、米田幸雄、木山博資、仲嶋一範、東田陽博（シンポジウム企画委員長）、西川徹（以上、理事）、三木直正（監事）、辻省次（脳研究推進委員長）、津田正明（奨励賞選考委員長）、高坂新一（第50回大会長）、新田淳美（鍋島大会長代理）
委任状：武田雅俊、鍋島俊隆（第49回大会長）、和中明生（以上、理事）、小宮義璋（監事）、御子柴克彦（将来計画委員長）

議　題

議事に先立ち、遠山理事長より挨拶がなされた。

1. 庶務報告

田代庶務担当理事より、庶務報告が行われた。

・総会員数1,666名（2006年2月28日現在）

名誉会員	19名
正会員	1,312名
学生会員	305名
賛助会員	19名
団体会員	11名

・会員異動状況（2005年1月1日～12月31日）

新入会者	137名
退会者	72名

尚、入退会者の会員種別内訳は新入会員137名（正会員60名、学生会員76名、賛助会員0名、団体会員1名）、退会者72名（名誉会員0名、正会員48名、学生会員21名、賛助会員3名、団体会員0名）だった。

・物故会員

黒川　正則　先生（東京大学名誉教授）

2. 会計報告

井上会計担当理事より、2005年度決算書について報告があった。

・収入の部：一般会員の会費収入が滞ってしまったが、第46回大会の余剰金の寄付金収入があったため、予算を上回ることができた。
・支出の部：事務局移転の混乱により2年度分（2005年度、2006年度）の計上となっている。

3. 出版・広報報告

柳澤出版広報担当理事より、学会機関誌の編集･発行、学会ホームページの運営、会員検索システムの構築、広報活動について、詳細は委員会報告にて説明する旨の報告があった。

4. 各種委員会報告

1）将来計画委員会

本件は御子柴委員長が欠席につき、次回理事会にて報告することにした。

2）出版・広報委員会

・学会機関誌の編集・発行（柳澤委員長）

『神経化学』は従来とおり年4号発行。

・学会HPの管理・運営（島田理事）

個人情報保護法に基づいてE－mail配信および会員情報検索システムへの登録の同意・不同意をひきつづきとっており、HP上からでも回答できよう改良した。また、会員情報検索システムへは会員のみが入ることができるようIDとパスワードを郵送にて付与し会員専用ページも作成済みであるが、現在、会員からの回答を集約中である、との報告がなされた。

また、柳澤委員長より、現在までは島田理事の教室で行っていたHPの管理を今後は事務局にて行う旨の連絡がなされた。

・会員検索システムの構築（仲嶋理事）

現在、全会員のうち約6割から回答があり、回答者のうち95％はE－mail配信への同意を得ているため、システム開始への準備を行っている。また、会費払込票にE－mail配信および検索システムへの同意･不同意の回答を記入できるように改良、入会申込書へも記入欄を設け新入会員へも告知ができるようにしていると報告がなされた。

柳澤委員長より、同意･不同意の連絡は『神経化学』発行の際にも色紙にてチラシを同封し告知強化を図っていること、検索システムは平成18年度中には実施する目標であることの報告があった。

・広報活動（木山理事）

ISNのHPからJSNの組織の英文表記のページにダイレクトに入れるようにしたこと、また学会の活動状況を告知する目的として2005年度の神庭大会長および2006年度の鍋島大会長の挨拶文をISNのHPへ掲載したとの報告がなされた。

3）脳研究推進委員会

辻委員長より今後の委員会活動についての明確化と詳細の決定を審議するよう提案があり、早急に池中副理事長と御子柴将来計画委員長をまじえて協議することとした。

4）国際対応委員会

池中委員長より、2007年8月19日から25日までメキシコのカンクーンで行われるISN／ASN大会の開催について報告がなされた。この大会のプログラム委員会が2006年3月10日および12日にポートランドで行われ、日本から参加した柳澤理事より、大会の規模･シンポジウム数について前回大会とほぼ同じこと、現時点ではプレナリーレクチャー4名のうち1名が本学会員である旨が報告された。池中委員長からは、2年に1度ISNの大会のない都市で行われる第3回ISN special conferenceの審査が7月2日にシンガポールでの理事会にて行われるとの報告があった。

また、2006年7月2日から5日にシンガポールで行われるAPSN大会開催に伴い、参加11カ国の代表理事が決定されたが、今後あと5名の理事の選出予定があり、日本神経化学会から柳澤理事を推薦することが決定していること、さらにAPSNのpresidentの選挙、7月1日の理事会ではsecretaryが理事の中から互選で選出される予定であるとの報告がなされた。

5）研究助成金等候補者選考委員会

佐藤委員長より、2005年9月より現在までの応募者状況についてと、会員への告知状況の報告がなされた。今後は学会HPに選考委員が公表されている場合は、その名簿を載せること、応募者数を増加させるため締切間近には会員へメール配信にて告知を強化することとした。

6）シンポジウム企画委員会

東田委員長より、2006年度大会の9月14日に行う理事会主催オープンシンポジウムについて、テーマを「自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう」に決定したこと、シンポジウムコーディネーターを東田委員長と仙波りつ子委員が行い2時間半を予定している旨の報告がなされた。

また、参加対象者について審議がなされ、内容は高度なままであるが一般市民の当日参加も受け入れることとした。

7）奨励賞選考委員会

津田委員長より、委員長の互選により新委員長に就任した報告があった。田代委員より、互選について現委員の中で任期が長いことなどをふまえて委員長の選出がなされたこと、また、奨励賞候補者の発掘方法を現在検討中であるとの報告がなされた。仲嶋委員より、奨励賞授賞者選考の際の年齢についての問題も委員会で議論されているとの報告がされた。

5. 評議員更新未回答者結果報告

田代理事より、2005年総会で任期更新に伴う評議員からの未回答分について全員確定した旨の連絡があった。辞退者の中から名誉会員へ推薦候補者を選出することとした。

6. 第49回（2006年度）大会の件

鍋島大会長が欠席のため新田委員より報告がなされた。本年度は9月14日から16日まで名古屋国際会議場にて3学会合同大会となっているため14日と16日は合同のプログラム、2日目の15日は各学会のプログラムとなっている。今回ポイントとしては、ノーベル賞受賞者2名の招待講演が行われること、最終日の土曜日に市民公開講座を設けたことが挙げられる。13日の理事会は13：00からサイプレスガーデンホテルにて開催することが決定した。

また、評議員会と総会の開催時間について内容をふまえて審議がなされた。遠山理事長より、評議員会では学会の今後のあり方について、総会では各種報告と承認を主に行うという前回の決定事項の確認がなされた。評議員会と総会の時間配分について審議が行われ、再度調節し後日、鍋島理事より報告することとした。

審　議　事　項

1. 2007年度予算案の件

井上理事より、収入の部については賛助会員の減少により会費収入が2006年度より減ってしまうが、支出の部についてはほぼ例年どおりであることが報告された。ホームページの作業費については、国際医学情報センターの作業費見積もりが31万円以内であったので、2006年度の作業は試験的に国際医学情報センターにお願いすることとした。不備がないようであれば2007年度に正式に国際医学情報センターへ委託することを考えているとの報告があった。

また、高坂2007年度大会長より2007年度大会においてアジアを中心に海外から若手研究者の招聘のための予算をとっていただきたいとの申し出があり、神経科学学会の100万円の支出予定と神経化学会の50周年記念事業という点をふまえて、合計50万円を支出することとした。今回は50回という節目にあたる特別支出であり、恒例化するつもりはないので予算案に項目立てはしない。

予算案については承認された。

2. 定期購読会員取扱いの件

田代理事より、これまで雑誌のみを購入するという会員が存在していたが、今回より会則に従って団体会員として入会していただくことが提案され承認された。

3. 9月理事会開催時間について

2006年9月13日（水）13：00より17：00まで実施することが決定した。

4. 新評議員推薦の件

今回申請のあった評議員候補者8名を審査し了承され、総会に諮ることとした。

5. 2005年度奨励賞受賞者の評議員推薦の件

2005年度奨励賞受賞者4名のうち現在評議員ではない3名の候補者について審査し了承されたため、総会に諮ることとした。

6. 名誉会員推薦の件

今回4名の候補者を審議し了承されたため総会に推薦することとした。

7. 第50回（2007年度）大会の件

2007年度は学会創設50周年にあたり、大会期間中に記念事業を行うための活発な意見交換がなされた。学会の過去から現在までの歴史と学会の未来を多くの非会員へ広めるため、次のことが決定した。

・2時間程度の枠の中で理事会企画オープンシンポジウムの実施
・会場内に50周年記念ブースを設ける
・理事会企画オープンシンポジウムの冒頭に50周年記念の簡単な式典を設ける

さらに、多くの一般の方へも新聞広告などの媒体を使用し告知するという意見も挙がり、プログラムも含めて詳細を早急に決定することとした。

また、理事会企画オープンシンポジウムに関しては、西川理事、仲嶋理事、島田理事、米田理事より企画に関するアイディアをいくつか挙げ、その後シンポジウム企画委員会と池中副理事長、高坂2007年度大会長で審議し企画していくこととした。50周年記念ブースに関しては、田代理事を中心に数名の理事を選出し今後企画することとした。式典については、池中副理事長を中心として企画することとした。

さらに、多くの一般の方へも新聞広告などの媒体を使用し告知することも検討され、プログラムも含めて詳細を今後随時決定していくこととした。

8. 第51回（2008年度）大会の件

遠山理事長から今後の大会について、連合を組織して開催していくこと、各学会の独自性を尊重しながらかつ協力体制をもって実施していくことの方向性が述べられた。2008年度も2006年度同様3学会連合学会を開催することが提案された。池中副理事長より、今後は毎年合同の大会を開催していくのではなく、日本神経化学会のみでの大会も開催しつつ、他の学会との連合した大会も行い、脳科学の研究者が集まる場として学会を開催していくという意見があがった。柳澤理事より連合担当理事をもうけたらどうか、という提案がなされ、次回への審議事項とした。

2008年度大会の連合学会と開催地については、遠山理事長と日本生物学的精神医学会および日本神経精神薬理学会とで協議することが決定した。また、この他にも連合を希望する学会があれば、事務局まで連絡することとした。

9. 科学研究費補助金の件

田代理事より、日本学術振興会より科研費審査委員選出方法が変更になり、2006年度は2005年度までの審査委員がそのまま継続することについて承認された。今後の審査委員候補者の選出については、毎年12月～1月頃に選挙を行って選出することとした。制度が変動しているため、今後の動向を見ながら対応していくこととした。

以上を以て予定した全ての議事を終了し、本年度第1回理事会を閉じた。

平成18年８月

日本神経化学会
会員各位

日本神経化学会
理事長 遠山 正彌

＊第49回日本神経化学会・総会の開催について＊

謹 啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、下記の通り日本神経化学会総会を開催致したくご案内申し上げます。

尚、総会に欠席される方は委任状（ハガキ）に必要事項をご記入の上、事務局宛にご送付下さるか、学会当日、受付までご提出下さいますようお願い申し上げます。

敬 白

記

日 時 ： 平成18年９月15日（金）12：10～12：50
場 所 ： G会場（会議室 431 + 432）
議 題 ： （予定）

1．理事長報告
2．庶務報告
3．会計報告
4．出版・広報報告
5．プログラム編成報告
6．各種委員会報告
7．2006年度奨励賞選考結果報告
8．2005年度決算の件
9．同監査報告
10．2007年度予算の件
11．評議員選任の件
12．名誉会員推薦の件
13．次期大会の件
14．その他

（切り離してご投函下さい）

平成18年
日本神経化学会
総会

委任状

（ご欠席の方はご記入ください）

平成18年日本神経化学会総会の議決権の行使に関する一切の権限を
代理人＿＿＿＿＿＿に委任します。

平成18年 月 日

所属

氏名 ㊞

日本神経化学会平成18年度奨励賞受賞シンポジウム（最優秀奨励賞選考会）
Young Scientists Lectureship Award

日本神経化学会では2000年度より優秀な神経化学若手研究者を対象に日本神経化学会奨励賞を贈っております。本年度も書類審査を経て、下記の3名の奨励賞受賞者が選出されました。3名の奨励賞受賞者（シンポジスト）に研究成果を発表していただいた後、選考委員会で本年度の最優秀奨励賞受賞者を決定いたします（奨励賞の表彰及び最優秀奨励賞受賞者の発表は懇親会で行います）。

奨励賞受賞シンポジウム（最優秀奨励賞選考会）は一般の参加者にも公開されますので是非ともご参加ください。

尚、本シンポジウムの抄録は当日会場で配布致します。

日時：2006年9月15日（金） 13：00～15：00
会場：名古屋国際会議場 G会場（会議室431＋432）

座長：津田 正明（奨励賞選考委員長／富山大学 薬学部 分子神経生物学研究室）
Chairperson：Masaaki Tsuda (Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama)
田代 朋子（奨励賞選考委員／青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科）
Tomoko Tashiro (Department of Chemistry and Biological Science, School of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University)

発表者（平成18年度奨励賞受賞者）

1．澤本 和延（慶應義塾大学 医学部 ブリヂストン神経発生・再生学寄附講座）
Kazunobu Sawamoto (Bridgestone Laboratory of Developmental and Regenerative Neurobiology Keio University School of Medicine)
「成体脳における神経細胞の移動制御機構」
Mechanisms of neuronal migration in the adult brain

2．田熊 一敞（金沢大学大学院 自然科学研究科 薬物治療学研究室）
Kazuhiro Takuma (Laboratory of Neuropsychopharmacology Division of Life Sciences Graduate School of Natural Science and Technology Kanazawa University)
「脳グリア細胞遅発性アポトーシスの分子メカニズム」
Molecular Mechanism of Delayed Apoptosis in Astrocytes

3．東田 千尋（富山大学 和漢医薬学総合研究所 民族薬物研究センター 薬効解析部）
Chihiro Tohda (Division of Biofunctional Evaluation, Research Center for Ethnomedicine, Institute of Natural Medicine, University of Toyama)
「軸索およびシナプス形成の促進による神経変性疾患の克服 －治療薬開発と病態機序の解明に向けて－」
Overcoming several neurodegenerative diseases by axonal and synaptic formations
－the development of therapeutic medicines and unraveling pathophysiological mechanisms－

（発表は原則として50音順ですが他のセッションとの関係で順番が入れ替わる場合もあります。予めご了承下さい。）

郵便はがき

料金受取人払
新宿局承認
7072
差出有効期間
平成19年8月
9日まで

160-0016

376 東京都新宿区信濃町35番地信濃町煉瓦館
（財）国際医学情報センター内
日本神経化学会行

プログラム

プレナリーレクチャー

招待講演

教育講演

シンポジウム

モーニングセミナー

ランチョンセミナー

イブニングセミナー

ＮＣ理事会企画オープンシンポジウム

市民公開講座

プレナリーレクチャー

1. 2006年9月14日（木） 10：45～11：45 A会場

座長： 永津俊治（藤田保健衛生大学医学部薬理学講座・名古屋大学環境医学研究所 脳生命科学分野）

PL-1 The Role of Dopamine in Neuropsychiatric Disorders - A New Perspective.

Arvid Carlsson

The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

2. 2006年9月14日（木） 13：00～14：00 A会場

座長： 尾崎紀夫（名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野）

PL-2 Molecular, Cellular, and Circuit Mechanisms for Hippocampal Memory

Susumu Tonegawa

利根川進

The Picower Institute for Learning and Memory RIKEN-MIT Neuroscience Research Center Howard Hughes Medical Institute Department of Biology and Department of Brain and Cognitive Sciences Massachusetts Institute of Technology

招待講演

1．2006年9月15日（金） 15：00～16：00 A会場

座長： 池中一裕（生理学研究所 分子生理研究系）

IL-1 IP_3recepter/Ca^{2+}channel : from its discovery to establishment of a new concept

IP_3 レセプター /Ca^{2+} チャネル：発見から新しい概念の確立へ向けて

Katsuhiko Mikoshiba

御子柴克彦

[1]Division of Molecular Neurobiology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

[2]Laboratory of Developmental Neurobiology, RIKEN Brain Science Institute

2．2006年9月15日（金） 13：00～14：00 B会場

座長： 岡崎祐士（三重大学大学院医学系研究科 神経感覚医学講座 精神病態学分野）

IL-2 The Creating Brain: The Neuroscience of Genius

Nancy C. Andreasen

Andrew H. Woods Chair of Psychiatry at the University of Iowa Carver College of Medicine

3．2006年9月16日（土） 13：00～14：00 A会場

座長： 鍋島俊隆（名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院薬剤部）

IL-3 Molecular Motors, KIFs and Neuronal Function: Higher Brain Function, Brain Wiring and Activity dependent Neuronal Survival

分子モーターと神経機能：高次機能制御、回路網形成そして神経細胞死について

Nobutaka Hirokawa

廣川信隆

Department of Cell Biology and Anatomy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

4．2006年9月16日（土） 13：00～14：00 B会場

座長： 倉知正佳（富山大学医学部精神神経医学講座）

IL-4 ENDOPHENOTYPES IN GENETIC SEARCH : THE EXAMPLE OF SCHIZOPHRENIA

Florence Thibaut

University Hospital Ch Nicolle and CH le Rouvray, INSERM U614, University of Medicine, Rouen, France

教育講演

1．2006年9月14日（木） 14：00～15：00 C会場

座長： 小澤寛樹（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科）

EL-1 調査／実験研究の進め方

演者： 古谷野亘 （聖学院大学 人間福祉学部）

2．2006年9月14日（木） 15：00～16：00 C会場

座長： 野田幸裕（名城大学 薬学部 病態解析学）

EL-2 統計解析と多重比較

演者： 橋本修二 （藤田保健衛生大学医学部衛生学講座）

3．2006年9月14日（木） 16：00～17：00 C会場

座長： 大熊誠太郎（川崎医科大学薬理学教室）

EL-3 精神薬理学の領域における動物モデル- その妥当性と問題点

演者： 山本経之 （長崎国際大学薬学部薬理学研究室）

4．2006年9月16日（土） 9：00～10：00 C会場

座長： 石田康（宮崎大学医学部 精神医学講座）

EL-4 CYPシステムと向精神薬の薬物動態

演者： 染矢俊幸 （新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

5．2006年9月16日（土） 10：00～11：00 C会場

座長： 浅井清文（名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学分野）

EL-5 基礎医学者のためのエビデンス精神医療入門

演者： 古川壽亮 （名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野）

6．2006年9月16日（土） 11：00～12：00 C会場

座長： 直井信（財団法人岐阜県国際バイオ研究所）

EL-6 先天性神経筋伝達分子欠損症のRNA・タンパク病態

演者： 大野欽司 （名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学）

合同シンポジウム①
エンドフェノタイプを利用したゲノム研究

2006年9月14日（木） 14：00～17：00 A会場

座長：橋本亮太（大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター）
岩田仲生（藤田保健衛生大学医学部精神医学教室）

JSP-1-1 The use of endophenotypes to understand the genetic basis of mental disorders
エンドフェノタイプを利用した精神障害ゲノム研究の総論

Nakao Iwata, Masashi Ikeda, Tatsuyo Suzuki, Yoshio Yamanouchi, Tsuyoshi Kitajima, Taro Kishi, Kunihiro Kawashima
岩田仲生、池田匡志、鈴木竜世、山之内芳雄、北島剛志、岸太郎、川島邦裕
藤田保健衛生大学医学部精神医学教室

JSP-1-2 Effect of Variants in Dopamine Related Genes on Treatment Response to Risperidone
リスペリドンの治療効果におけるドパミン関連遺伝子多型の関与の検討

Masashi Ikeda[1,2], Yoshio Yamanouchi[1], Reiji Yoshimura[3], Shuji Hashimoto[4], Tatsuyo Suzuki[1], Tsuyoshi Kitajima[1], Yoko Kinoshita[1], Jun Nakamura[3], Norio Ozaki[2], Nakao Iwata[1]
池田匡志[1,2]、山之内芳雄[1]、吉村玲児[3]、橋本修二[4]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、木下葉子[1]、中村純[3]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]
[1]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室、[2]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野、[3]産業医科大学医学部精神医学教室、[4]藤田保健衛生大学医学部衛生学講座

JSP-1-3 The exploratory eye movement dysfunction of schizophrenia as an endophenotype
統合失調症の探索眼球運動異常とエンドフェノタイプ

Sakae Takahashi[1], Takuya Kojima[1,4], Makoto Uchiyama[1], Tadao Arinami[2], Tomoko Toyota[3], Takeo Yoshikawa[3]
高橋栄[1]、小島卓也[1,4]、内山真[1]、有波忠雄[2]、豊田倫子[3]、吉川武男[3]
[1]日本大学 医学部 精神科、[2]筑波大学 人間総合 遺伝医学、[3]理化学研究所 脳科学総合研究センター、[4]大宮厚生病院

JSP-1-4 Neurotrophic factor genetic polymorphism and brain morphology
神経栄養因子遺伝子多型と脳形態

Hidenori Yamasue[1], Mamoru Tochigi[1], Motomu Suga[1], Hideyuki Inoue[1], Kiyoto Kasai[1], Tsukasa Sasaki[2]
山末英典[1]、栃木衛[1]、管心[1]、井上秀之[1]、笠井清登[1]、佐々木司[2]
[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[2]東京大学保健センター

JSP-1-5 The effects of polymorphisms of schizophrenia susceptibility genes on human brain functions and morphology
統合失調症関連遺伝子多型の脳形態・機能に及ぼす影響：COMT,DISC!,BDNF多型について

Takashi Ohnishi
大西隆
国立精神・神経センター武蔵病院

JSP-1-6 Adenylate cyclase-activating polypeptide 1 is associated with schizophrenia
PACAP遺伝子と統合失調症の関連

Ryota Hashimoto[1,2,3], Hiroshi Kunugi[3], Akemichi Baba[4]
橋本亮太[1,2,3]、功刀浩[3]、馬場明道[4]
[1]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[2]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、[3]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[4]大阪大学大学院薬学研究科 神経薬理学

合同シンポジウム②
統合失調症の脳病理は進行するか？

2006年9月14日（木） 14：00～17：00 B会場

座長：大久保善朗（日本医科大学精神医学教室）
平安良雄（横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門）

JSP-2-1 Childhood Onset Schizophrenia

Nitin Gogtay
Child Psychiatry Branch, NIMH

JSP-2-2 Neuroimaging reveals progressive abnormalities of the auditory cortex in schizophrenia
神経画像をプローブとした統合失調症の聴覚皮質における進行性脳病態の検討

Kiyoto Kasai[1], Hidenori Yamasue[1], Dean F. Salisbury[2], Martha E. Shenton[2], Robert W. McCarley[2]
笠井清登[1]、山本英典[1]、Dean F. Salisbury[2]、Martha E. Shenton[2]、Robert W. McCarley[2]
[1]東京大学大学院医学系研究科・精神医学、[2]Department of Psychiatry, Harvard Medical School

JSP-2-3 The neuropathological findings of Schizophrenics
統合失調症の神経病理学的所見

Shuji Iritani
入谷修司
名古屋大学医学部精神医学教室

JSP-2-4 Neurodevelopment and brain morphology of schizophrenia: evidence from genetic studies
遺伝子研究の立場から見た統合失調症の神経発達と脳形態

Masanari Itokawa[1,2], Takeo Yoshikawa[2]
糸川昌成[1,2]、吉川武男[2]
[1]Schizophrenia Research Project, Tokyo Institute of Psychiatry、[2]Laboratory for Molecular Psychiatry, BSI, RIKEN

JSP-2-5 Promotive effect of antipsychotics on neurogenesis and survival
抗精神病薬による神経新生・生存機能の増強について

W. Ukai, S. Kurosawa, T. Imai, T. Ishii, T. Yoshinaga, T. Ono, S. Saito, E. Hashimoto, H. Ikeda, T. Saito
鵜飼渉、黒澤茂樹、今井智之、石井貴男、吉永敏弘、小野貴史、齋藤諭、橋本恵理、池田宮司、齋藤利和
札幌医科大学医学部神経精神医学講座

合同シンポジウム③
痛み情報伝達と情動の総合理解

2006年9月16日（土） 9：00～11：50 A会場

座長：井上和秀（九州大学大学院薬学研究院・薬効解析学分野）
鈴木勉（星薬科大学薬品毒性学教室）

JSP-3-1 Modification of psychological dependence on opioids under a chronic pain-like state
疼痛下におけるオピオイド鎮痛薬の精神依存の修飾

Tsutomu Suzuki, Masami Suzuki, Minoru Narita
鈴木勉、鈴木雅美、成田年
星薬科大学薬品毒性学教室

JSP-3-2 Neuropathic pain-related synaptic plasticity in the central nucleus of amygdala
神経因性疼痛と扁桃体シナプス伝達の可塑的変化

Fusao Kato
加藤総夫
東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・神経生理学

JSP-3-3 Sensation and perception: Conscious experience caused by thalamic stimulation in patients with phantom limb pain
感覚と知覚：幻肢痛患者における視床刺激の意識的経験

Yoichi Katayama
片山容一
日本大学　脳神経外科、大学院応用システム神経科学

JSP-3-4 Microglia-related neuropathic pain and antidepressants
ミクログリア関連神経因性疼痛と抗うつ薬

Kazuhide Inoue
井上和秀
九州大学大学院薬学研究院・薬効解析学分野

合同シンポジウム④
Epigenetics と精神疾患の成り立ち

2006年9月16日（土）　9：00～11：50　B会場

座長：加藤忠史（理化学研究所　脳科学総合センター　老化・精神疾患研究グループ）
久保田健夫（山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学）

JSP-4-1 Gene Expression Studies of Postmortem Brain Tissue from Patients with Psychiatric Disorders
精神疾患罹患者死後脳における遺伝子発現変化

Hiroaki Tomita[1,7,8], Simon J. Evans[2,7], Prabhakara V. Choudary[3,7], Jun Z. Li[4,7], Marquis P. Vawter[1,7], Helen B. Kim[1,7], Fan Meng[2,7], Terrence P. Speed[5,7], Jack Barchas[6,7], Richard M. Myers[4,7], Edward G. Jones[3,7], Stanley J. Watson[2,7], Huda Akil[2,7], William E. Bunney[1,7]
富田博秋[1,7,8]、サイモン・エヴァンス[2,7]、プラバカラ・チャウダリ[3,7]、ジュン・リー[4,7]、マーキス・ヴォータ[1,7]、ヘレン・キム[1,7]、ファン・メン[2,7]、テレンス・スピード[5,7]、ジャック・バーカス[6,7]、リチャード・マイヤーズ[4,7]、エドワード・ジョーンズ[3,7]、スタンレー・ワトソン[2,7]、ヒューダ・アイキル[2,7]、ウィリアム・バニー[1,7]
[1]カリフォルニア大学アーバイン校医学部精神医学講座、[2]ミシガン大学分子神経科学研究所、[3]カリフォルニア大学デービス校神経科学研究所、[4]スタンフォード大学人類遺伝学研究所、[5]カリフォルニア大学バークレー校統計学講座、[6]コーネル大学医学部精神医学講座、[7]プリツカー精神神経疾患研究コンソーシアム、[8]東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野

JSP-4-2 Gene expression in the peripheral leukocytes in mental disorders
抹消白血球遺伝子発現から精神障害を予測する

Shu-ichi Ueno[1,2], Tetsuro Ohmori[2]
上野修一[1,2]、大森哲郎[2]
[1]徳島大学医学部保健学科地域・精神看護学、[2]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学

JSP-4-3 Altered expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and psychiatric diseases
脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現調節と精神疾患

Hiroshi Kunugi
功刀浩
国立精神・神経センター　神経研究所　疾病研究第三部

JSP-4-4 Gene expression and DNA methylation analyses in human brain derived from psychiatric patients
精神疾患患者死後脳における遺伝子発現変化と DNA メチル化解析

Kazuya Iwamoto, Miki Bundo, Tadafumi Kato
岩本和也、文東美紀、加藤忠史
理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

JSP-4-5 The role of epigenetics in psychopathology.

Jonathan Mill, Art Petronis
The Krembil Family Epigenetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

合同シンポジウム⑤
薬物依存形成の分子機構

2006 年 9 月 16 日（土）　15：30 ～ 18：15　A会場
座長：植田弘師（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　分子薬理学研究室）
山田清文（金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学）

JSP-5-1 Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in GDNF mutant mice

Yijin Yan[1], Kiyofumi Yamada[1,2], Minae Niwa[1], Atsumi Nitta[1], Toshitaka Nabeshima[1]
[1]Department of Neuropsychopharmacology & Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine、
[2]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Kanazawa University Graduate School of Natural Science & Technology

JSP-5-2 Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants

Ichiro Sora[1], Hideko Yamamoto[2], Kazutaka Ikeda[2]
曽良一郎[1]、山本秀子[2]、池田和隆[2]
[1]東北大学大学院医学系研究科　精神・神経生物学分野、[2]財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所　精神生物学研究分野

JSP-5-3 Opioid Receptor Rescue to Identify the Specific Locus for Morphine Tolerance and Dependence by in Vivo Electroporation

Hiroshi Ueda, Makoto Inoue, Jun Nagai
植田弘師、井上誠、永井潤
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野

JSP-5-4 Role of tPA-plasmin system in nicotine reward

Kiyofumi Yamada[1], Taku Nagai[1], Mina Ito[1], Noritake Nakamichi[1], Hiroyuki Kamei[1], Ayumi Fukakusa[1], Toshitaka Nabeshima[2], Kazuhiro Takuma[1]
山田清文[1]、永井拓[1]、伊藤美奈[1]、中道範隆[1]、亀井浩行[1]、深草亜由美[1]、鍋島俊隆[2]、田熊一敏[1]
[1]金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学、[2]名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部

JSP-5-5 Cholinergic Input to Dopamine Systems in Reward: Muscarinic and Nicotinic Genes.

John Yeomans
University of Toronto, Department of Psychology and Program in Neuroscience

JSP-5-6 GABAa receptors in the midbrain: an addiction switch

Derek van der Kooy[1], Steve Laviolette[2]
[1]Department Medical Genetics University of Toronto、[2]University of Western Ontario

合同シンポジウム⑥
時間生物学の分子的機構：基礎から臨床まで

2006年9月16日（土） 15：30～18：15 B会場

座長：海老澤尚（東京大学大学院医学系研究科睡眠障害解析学）
岡村均（神戸大学大学院医学系研究科）

JSP-6-1 Transmission of clock signals: conversion from nerve impulse to hormone surge
概日リズムにおける時間情報の変換：神経インパルスからホルモンへ

Hitoshi Okamura
岡村均
神戸大学大学院医学系研究科脳科学講座

JSP-6-2 Biological clock and chronopharmacology
体内時計と時間薬理学

Shigehiro Ohdo
大戸茂弘
九州大学大学院薬学研究院薬剤学

JSP-6-3 Roles of Orexins in Regulation of Sleep/Wakefulness

Takeshi Sakurai
桜井武
筑波大学基礎医学系

JSP-6-4 Genetics of the Human Circadian Clock

Louis J. Ptáček[1,2], Y. Xu[1], C. R. Jones[3], Y.-H. Fu[1]
[1]Department of Neurology, University of California San Francisco, [2]Howard Hughes Medical Institute, University of California San Francisco, [3]Department of Neurology, University of Utah

JSP-6-5 Involvement of monoamine neuronal system in circadian clock gene expression in mice
マウス体内時計機構に対する脳内モノアミン神経系の役割

Shigenobu Shibata, Akiko Yoshida, Maya Fujita, Takashi Kudo, Kazumasa Horikawa
柴田重信、吉田晶子、藤田真弥、工藤崇、堀川和政
早稲田大学・理工学部・薬理

JSP-6-6 Circadian rhythm sleep disorders and functional variations in clock genes
睡眠覚醒リズム障害と機能的時計遺伝子多型

Takashi Ebisawa
海老澤尚
東京大学大学院医学系研究科睡眠障害解析学

BP：シンポジウム関連講演
不安障害の分類をめぐって

2006年9月15日（金） 9：00～10：00 B会場

座長： 加藤進昌（東大病院精神神経科）

SP-1 病因論から不安障害の分類を再考する

小山司
北海道大学大学院医学研究科 神経機能学講座 精神医学分野

BP：シンポジウム関連講演
双極性障害スペクトラム障害

2006年9月15日（金） 9：00～10：00 C会場

座長： 黒田重利（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学）

SP-2 双極性スペクトラム障害

樋口輝彦
国立精神・神経センター 武蔵病院

BP シンポジウム③
不安障害の生物学：最前線

2006年9月15日（金） 10：00～11：50 B会場

座長：野村総一郎（防衛医科大学校精神科学講座）
佐々木司（東京大学保健センター）

SP-3-1 Search for susceptibility genes of panic disorder
パニック障害の遺伝子探索

Hisashi Tanii[1], Tsukasa Sasaki[2], Yuji Okazaki[1,3]
谷井久志[1]、佐々木司[2]、岡崎祐士[1,3]
三重大学大学院医学系研究科・神経感覚医学講座・精神病態学分野、[2]東京大学保健センター・精神科、[3]東京都立松沢病院

SP-3-2 Relationships between anxiety and unconscious emotional responses
不安とサブリミナル情動反応

Aihide Yoshino
吉野相英
防衛医大 精神科

SP-3-3 Functional neuroimaging of obsessive-compulsive spectrum disorders
強迫スペクトラム障害の機能的脳画像

Toshihide Kuroki, Tomohiro Nakao, Shigenobu Kanba
黒木俊秀、中尾智博、神庭重信
九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

BP シンポジウム④
うつ病慢性化・難治化神経機構

2006年9月15日（金） 10：00～11：50 C会場

座長：山脇成人（広島大学大学院精神神経医科学）

座長：三國雅彦（群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野）

SP-4-1 Prediction of Clinical Response to SSRIs: A Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Factors

選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性及び副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究

Yutaro Suzuki, Toshiyuki Someya

鈴木雄太郎、染矢俊幸

新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野

SP-4-2 Clinical efficacy and safety of dopamine-related drugs for the treatment of refractory depression

難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性

Takeshi Inoue[1], Yuji Kitaichi[1], Teruaki Tanaka[1], Shin Nakagawa[1], Ichiro Kusumi[1], Takuya Masui[1], Masashi Hirta[2], Tsukasa Koyama[1]

井上猛[1]、北市雄士[1]、田中輝明[1]、中川伸[1]、久住一郎[1]、増井拓哉[1]、廣田正志[2]、小山司[1]

[1]北海道大学医学研究科神経機能学講座精神医学分野、[2]国立病院機構帯広病院精神神経科

SP-4-3 Neuroimaging studies of treatment-resistant depression

治療抵抗性うつ病の脳画像研究

Yasumasa Okamoto

岡本泰昌

広島大学大学院精神神経医科学

BP シンポジウム⑤
統合失調症の発症準備の脳機構：予防を展望して

2006年9月15日（金） 14：00～16：30 B会場

座長：兼子直（弘前大学医学部神経精神医学講座）

鹿島晴雄（慶應義塾大学医学部精神神経科学教室）

SP-5-1 Clinical pharmacogenetical aspects including COMT polymorphism

ＣＯＭＴを中心とした臨床薬理遺伝学から

Norio Yasui-Furukori, Sunao Kaneko

古郡規雄、兼子直

弘前大学医学部神経精神医学講座

SP-5-2 Implications of Abnormal Brain Morphology in Development of Schizophrenia

脳形態異常からみた統合失調症の発症機構

Michio Suzuki[1,2], Tsutomu Takahashi[1,2], Shi-Yu Zhou[1,2,3], Yasuhiro Kawasaki[1,2], Masayoshi Kurachi[1,2]

鈴木道雄[1,2]、Tsutomu Takahashi[1,2]、Shi-Yu Zhou[1,2,3]、Yasuhiro Kawasaki[1,2]、Masayoshi Kurachi[1,2]

[1]富山大学医学部精神神経医学、[2]科学技術振興機構 CREST、[3]Department of Psychiatry and Medical Psychology, Dalian Medical University

SP-5-3 統合失調症の薬理学的再発予防への展望～セロトニン作動性薬物による逆耐性消失から～

柏淳、金子雄二郎、伊藤卓、石井澄和、海野麻未、西川徹
東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

SP-5-4 The sense of agency in schizophrenia : disturbance of the self
統合失調症の自我障害の神経心理学的研究 (sense of agency について)

Takaki Maeda, Haruo Kashima
前田貴記、鹿島晴雄
慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

SP-5-5 Progressive Brain Changes During The Early Stages of Psychosis: Insights From The Melbourne Longitudinal Studies

Pantelis C[1], Velakoulis D[1], Wood SJ[1], Yucel M[1,2], Sun D-Q[3], Stuart G[1], Yung A[2], Phillips L[2], Brewer W[2], Proffitt T[2], Francey S[2], Henry L[2], O'Brien C[1,2], Harris M[2], Cannon T[3], Thompson P[4], Soulsby B[1], McGuire P[5], McGorry PD[2]
[1]Melbourne Neuropsychiatry Centre, The University of Melbourne& Melbourne Health, National Neuroscience Facility and Howard Florey Institute, AUSTRALIA, [2]ORYGEN Research Centre, The University of Melbourne, AUSTRALIA, [3]Clinical Neuroscience Lab, University of California, UNITED STATES, [4]Laboratory of Neuro Imaging, Department of Neurology, UCLA School of Medicine, [5]Institute of Psychiatry, UK

BP シンポジウム⑥
生体防御機構と精神疾患

2006 年 9 月 15 日 (金) 14：00 ～ 16：30 C会場

座長：神庭重信 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野)
齋藤利和 (札幌医科大学医学部神経精神医学講座)

SP-6-1 Stress induces plasma interleukin-18 up-regulation in superoxide-dependent manner in mice.
拘束ストレス負荷マウスにおける血中インターロイキン 18 上昇機構の検討

Atsuo Sekiyama[3], Haruyasu Ueda[1], Shinichiro Kashiwamura[1], Kensei Nishida[3], Yuta Yamamoto[3], Seiko Yamaguchi[3], Kazuhito Rokutan[3], Ryuji Sekiyama[2], Haruki Okamura[1]
関山敦生[3]、上田晴康[1]、柏村信一郎[1]、西田憲生[3]、山本悠太[3]、山口聖子[3]、六反一仁[3]、関山隆史[2]、岡村春樹[1]
[1]兵庫医科大学 先端医学研究所 生体防御部門、[2]大阪大学大学院 医学系研究科 生体統合医学 神経機能医学講座、[3]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座ストレス制御医学分野

SP-6-2 Effects of psychodtopic drugs on neurogenesis and cytokine signaling
向精神薬による神経新生増強とサイトカインシグナル伝達

Eri Hashimoto, Wataru Ukai, Tomoyuki Imai, Takao Ishii, Shigeki Kurosawa, Toshihiro Yoshinaga, Satoshi Saito, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito
橋本恵理、鵜飼渉、今井智之、石井貴男、黒澤茂樹、吉永敏弘、齋藤論、池田官司、齋藤利和
札幌医科大学神経精神医学講座

SP-6-3 Mental illness and the HPA axis: an update

Akihiko Oshima, Masato Fukuda, Masahiko Mikuni
大嶋明彦、福田正人、三國雅彦
群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学

SP-6-4 Benefits of 'dirty' drug for bioregulation and therapeutics: lessons from pharmacology of second-generation antipsychotics
生体防御と治療におけるダーティードラッグの効用：第2世代抗精神病薬の薬理から
Toshihide Kuroki, Tatsuo Nakahara, Shigenobu Kanba
黒木俊秀、中原辰雄、神庭重信
九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野

SP-6-5 Biological Process in Recovery from Mental Disorders
回復論の視点から見た精神疾患
Gôhei Yagi
八木剛平
慶應義塾大医学部精神神経科

NPシンポジウム⑦
アルツハイマー病治療の方向性

2006年9月15日（金） 9：00～10：30 D会場
座長： 田平武（国立長寿医療センター研究所）

SP-7-1 Mucosal Immunotherapy for Alzheimer's disease
粘膜免疫を用いたアルツハイマー病のワクチン療法
Hideo Hara[1], Makoto Inoue[2], Mamoru Hasegawa[2], Kayo Adachi[1], Yoshikazu Yonemitsu[3], Toshitaka Nabeshima[4], Takeshi Tabira[1]
原英夫[1]、井上誠[2]、長谷川護[2]、足立香代[1]、米満吉和[3]、鍋島俊隆[4]、田平武[1]
[1]国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部、[2]ディナベック株式会社、[3]九州大学大学院医学研究院病理病体学、[4]名古屋大学大学院医学研究科医療薬学

SP-7-2 Inhibition of neuronal death by promoting degradation of intracellular amyloid β-protein
細胞内Aβ分解促進による神経細胞死の抑止
Yasumasa Ohyagi
大八木保政
九州大学大学院医学研究院神経内科

SP-7-3 A Molecular Chaperone Inducer as Potential Anti-Alzheimer Treatment
分子シャペロン誘導剤のアルツハイマー病治療への応用
Takashi Kudo[4], Soshi Kanemoto[1], Kazunori Imaizumi[1], Hideaki Hara[2], Nobutaka Morimoto[2], Takeshi Tabira[3], Masatoshi Takeda[4]
工藤喬[4]、金本聡自[1]、今泉和則[1]、原英彰[2]、守本亘孝[2]、田平武[3]、武田雅俊[4]
[1]宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物分野、[2]岐阜薬科大学生体機能分子学教室、[3]長寿医療センター、[4]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

NP シンポジウム⑧
遺伝子改変マウスを用いた行動科学

2006年9月15日（金） 10：30～11：50 D会場

座長： 宮川剛（京都大学大学院医学研究科 先端領域融合医学研究機構）

SP-8-1 Analysis of Estrogen-Dependent Emotional and Social Behaviors in Genetically Modified Mice
遺伝子改変マウスにおけるエストロゲン依存的な情動・社会行動の解析

Sonoko Ogawa
小川園子
筑波大学・大学院人間総合科学研究科

SP-8-2 A mouse model for human neuropsychiatric behavioral disease by using genome technology
ゲノム工学を用いたヒト精神行動異常モデルマウス

Toru Takumi
内匠透
大阪バイオサイエンス研究所

SP-8-3 Analyses of Roles of αCaMKII in Emotional Behavior
αCaMKIIの情報行動制御に対する役割の解析

Satoshi Kida[1], Takahiro Furuichi[1], Taro Yoshida[1], Kengo Endo[1], Yasushi Kajii[2]
喜田聡[1]、古市隆大[1]、 吉田太郎[1]、遠藤健悟[1]、梶井靖[2]
[1]東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科、[2]三菱ウェルファーマ・創薬本部

NC シンポジウム⑨
精神神経疾患の病態解明への挑戦：分子から個体まで

2006年9月15日（金） 9：00～11：00 A会場

座長：貝淵弘三（名古屋大学大学院医学系研究科）
大隅典子（東北大学大学院医学系研究科）

SP-9-1 Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) as a cargo receptor for its partner proteins and kinesin

Kozo Kaibuchi
貝淵弘三
名古屋大学大学院医学系研究科

SP-9-2 神経新生に対する遺伝環境相互作用と精神疾患

大隅典子
東北大学大学院医学系研究科・附属創生応用医学研究センター・形態形成解析分野

SP-9-3 LIS1 is essential for neurogenesis

Anthony Wynshaw-Boris[1], Jessica Yingling[1], Dawn Darling[1], Yong Ha Youn[1], Tiziano Pramparo[1], Kazuhito Toyo-oka[2], Shinji Hirotsune[2]
[1]Department of Pediatrics and Medicine, of California at San Diego, [2]Department of Genetic Disease Research, Osaka University Graduate School of Medicine

SP-9-4 Functional analysis of shizophrenia susceptibility geens, DISC1 and Dysbindin
統合失調症関連因子 DISC1 及び DYSBINDIN 機能解析

Shinsuke Matsuzaki[1,2,3], Masaya Tohyama[1,2,3]
松崎伸介[1,2,3]、遠山正彌[1,2,3]
[1]大阪大学大学院医学系研究科 神経機能形態学、[2]子どものこころの発達研究センター、[3]21 世紀 COE プログラム

NC シンポジウム⑩
画像解析を用いた生体機能の解析

2006 年 9 月 15 日（金） 9：00 ～ 11：00 G会場

座長：谷内一彦 （東北大学大学院医学系研究科）、
渡辺恭良 （[1]理研フロンティア研究：システム分子イメージング研究プログラム
[2]大阪市立大学大学院医学研究科 システム神経科学）

SP-10-1 Efficient use of PET molecular imaging for drug development and diagnosis
創薬・疾患診断における PET 分子イメージングの活用

Yasuyoshi Watanabe[1,2]
渡辺恭良[1,2]
[1]理化学研究所フロンティア研究システム分子イメージング研究プログラム、[2]大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学

SP-10-2 Quantification of Neurotransmission Using Small Animal PET
小動物 PET を用いた神経伝達の測定

Masahiro Fujita, Masao Imaizumi, Robert B. Innis
Molecular Imaging Branch, National Institute of Mental Health

SP-10-3 Molecular imaging of amyloid and acetylcholine esterase using PET
PET を用いたアミロイドとアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング

Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai
岡村信行、谷内一彦
東北大学・大学院医学系研究科・機能薬理学分野

SP-10-4 Nanometer scale imaging of in vivo redox reaction using OMRI
OMRI による生体レドックス動態のナノスケールイメージング

Hideo Utsumi, Ken-ichi Yamada, Kazuhiro Ichikawa, Kiyoshi Sakai, Yuichi Kinoshita, Shingo Matsumoto, Mika Nagai, Keiji Yasukawa, Emi Furusato
内海英雄、山田健一、市川和洋、酒井 浄、木下祐一、松元慎吾、永井美香、安川圭司、古里絵美
九州大学大学院 薬学研究院 機能分子解析学分野

モーニングセミナー

9月15日（金） 8：00～8：50

1　クローニングから発現、イメージングまでの最新技術

座長：眞鍋幸子（インビトロジェン株式会社テクニカルセールススペシャリスト部）
演者：上野雄介（インビトロジェン株式会社テクニカルセールススペシャリスト部）
A会場　レセプションホール
共催：インビトロジェン株式会社

ランチョンセミナー

9月14日（木） 12：00～12：50

1　「うつ」と社会復帰

座長：岡崎祐士（東京都立松沢病院）
演者：中村純（産業医科大学精神医学教室）
A会場　レセプションホール
共催：旭化成ファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

2　不眠症状群の最新分類と治療的アプローチ

座長：内山真（日本大学医学部精神医学講座）
演者：粥川裕平（名古屋工業大学保健センター長・大学院産業戦略工学専攻）
B会場　白鳥ホール1
共催：明治製菓株式会社

3　Management of different facets of depression

座長：尾崎紀夫（名古屋大学　大学院医学系研究科細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座 精神医学分野）
演者：Siegfried Kasper（World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP), Department of General Psychiatry Medical University, Vienna, Austria）
C会場　白鳥ホール2
共催：日本オルガノン株式会社

9月15日（金）12：00～12：50

4　私の歩んだ道－分子生物学から免疫学へ、そして脳科学へ

座長：野村靖幸（横浜薬科大学薬学部）
演者：利根川進（The Picower Institute for Learning and Memory, Massachusetts Institute of Technology）
A会場　レセプションホール
共催：大塚製薬株式会社

5　Current trends of drug development in psychiatry: A personal view, trying to look into the future

座長：鍋島俊隆（名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院薬剤部）
演者：Arvid Carlsson（Sahlgrenska Academy University of Gothenburg）
B会場　白鳥ホール1
共催：アステラス製薬株式会社

6 **Brain changes during adolescence and early psychosis : recent findings from the Melbourne longitudinal studies**

座長：丹羽真一（福島県立医科大学医学部神経精神医学講座）

演者：Christos Pantelis（Melbourne Neuropsychiatry Centre, The University of Melbourne&Melbourne Health）

C会場　白鳥ホール 2

共催：大日本住友製薬株式会社、吉富薬品株式会社

9月16日（土）　12：00 ～ 12：50

7 **Treatment of Schizophrenia: lessons from genetic and structural neuroimaging in Childhood Onset Schizophrenia**

座長：大森哲郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野）

演者：Nitin Gogtay（Child Psychiatry Branch, National Institutes of Mental Health, NIH）

A会場　レセプションホール

共催：日本イーライリリー株式会社

8 **New Perspectives on the Diagnosis and Treatment of Schizophrenia**

座長：前田久雄（久留米大学医学部精神神経科学教室）

演者：Nancy C. Andreasen（The University of Iowa College of Medicine）

B会場　白鳥ホール 1

共催：ヤンセンファーマ株式会社

9 **パニック障害における最近の話題**

座長：竹内龍雄（帝京大学市原病院メンタルヘルス科）

演者：越野好文（金沢大学）

C会場　白鳥ホール 2

共催：ファイザー株式会社

10 **リチウム療法の現況と課題**

座長：染矢俊幸（新潟大学大学院医歯学総合研究科 感覚統合医学講座 精神医学分野）

演者：寺尾 岳（大分大学医学部 脳·神経機能統御講座 精神神経医学）

D会場　会議室 141 + 142

共催：大正富山医薬品株式会社

イブニングセミナー

9月15日（金） 17：30～18：30

1　Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: Therapeutic Aspects

座長：神庭重信（九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野）

演者：Florence Thibaut（Department of Psychiatry, University of Medicine of Rouen）

A会場　レセプションホール

共催：ヤンセンファーマ株式会社

2　Epigenetics and Bipolar Disorder

座長：西川徹（東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野）

演者：Jonathan Mill（The Krembil Family Epigenetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health）

B会場　白鳥ホール1

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

3　気分障害の遺伝子解析の可能性について

座長：功刀浩（国立精神・神経センター神経研究所）

演者：吉川武男（理化学研究所脳科学総合研究センター）

C会場　白鳥ホール2

共催：協和発酵工業株式会社

NC　理事会企画オープンシンポジウム
自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう

2006年9月14日　18：30～20：30　C会場

コーディネーター：東田陽博（金沢大学大学院医学系研究科）

仙波りつ子（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所）

OS-1　はじめに：発達障害の分子解明を目指して

Pervasive developmental disorders: Toward understanding at the genetic level

自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう

Haruhiro Higashida

東田　陽博

金沢大学大学院医学系研究科

OS-2　Autism spectra; the issue and the truth

自閉症スペクトラム問題とその真実

Toshiro Sugiyama

杉山　登志郎

あいち小児保健医療総合センター　心療科

OS-3 Developmental Disorders and Molecular Genetics
発達障害と分子遺伝学

Kosaku Ohno[1], Katsumi Higaki[2], Eiji Nanba[2], Haruaki Ninomiya[2]
大野耕策[1]、檜垣克美[2]、難波栄二[2]、二宮治明[3]
[1]鳥取大学医学部附属病院　脳神経小児科、[2]鳥取大学生命機能研究支援センター、[3]鳥取大学医学部生命科学科

OS-4 Characteristics of cognition and a possible neural basis of pervasive developmental disorder
広汎性発達障害の認知特性とその神経基盤に関する知見

Motomi Toichi
十一　元三
京都大学医学部保健学科

OS-5 Protein interactions mediated by S-SCAM/MAGI-2 that is associated with neuroligins
シナプス接着分子 neuroligin を裏打ちする足場蛋白 S-SCAM/MAGI-2 が司る蛋白相互作用

Yutaka Hata, Junko Iida, Kazutaka Sumita, Akira Kawata, Yuji Sato
畑裕、飯田純子、壽美田一貴、川田現、佐藤勇次
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・病態代謝解析学分野

OS-6 A New strategy for Asperger's disorder research with molecular-imaging & molecular-genetics studies
分子イメージング・分子遺伝によるアスペルガー障害の新規研究戦略

Yoshio Minabe
三辺義雄
浜松医科大学精神神経医学

OS-7 The challenging approaches to the autistic people by the anesthesiologists in Aichi Prefectural Colony Central Hospital
麻酔科医からみた自閉症

Kenji Shigemi
重見研司
福井大学医学部　器官制御医学講座　麻酔・蘇生学領域

市民公開講座

身近に起こる心の病：不眠、うつ病、認知症
2006年9月16日（土） 18：30～20：30　センチュリーホール
司会：　太田龍朗（愛知淑徳大学・北林病院）

1　すこやかな眠りのために
演者：内山 真（日本大学医学部精神神経科学教室）

2　うつ病を知ろう
演者：野村 総一郎（防衛医科大学校 精神科学講座）

3　高齢者の認知症をめぐって
演者：小阪 憲司（聖マリアンナ医学研究所）

※愛知県医師会生涯教育講座（3単位）、日本薬剤師研修センター及び愛知県病院薬剤師会における生涯研修制度（1単位）　認定講座

共催：アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、サノフィ・アベンティス株式会社、ファイザー株式会社、藤沢サノフィ・アベンティス株式会社、明治製菓株式会社　(50音順)
後援：愛知県、名古屋市、朝日新聞社

プログラム

国際ミニシンポジウム

ワークショップ

一般演題（口演・ポスター）

国際ミニシンポジウム① 統合失調症

2006年9月14日（木） 8：30～10：45 A会場

座長：前田潔（神戸大学医学部附属病院精神科神経科）

Hai-Gwo Hwu（Dept. of Psychiatry, College of Medicine; Dept. of Pcychiagry College of Science; Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University）

IS-1-1 Searching for vulnerability genes of schizophrenia: Taiwan Experience

Hai-Gwo Hwu[1,5], Chih-Min Liu[1], Yu-Li Liu[2], Cathy S.J. Fann[3], Ueng-Cheng Yang[4], Wei. J. Chen[5], Chun-Houh Chen[6]

[1]Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University, [2]Institute of psychiatry and Drug Abuse, National Health Research Institutes, [3]Institute of Biomedical Science, Academia Sinica, [4]Institute of Bioinformatics, National Yang-Ming University, [5]Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, [6]Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Taiwan.

IS-1-2 Identification for Risk Mutations of NRG1 and DISC1 in Taiwanese Schizophrenia

Chih-Min Liu[1], Hai-Gwo Hwu[1], Yu-Li Liu[1], Cathy S-J Fann[2], Ueng-Cheng Yang[3], Wei J Chen[4], Shih-Feng Tsai[5], Ming T Tsuang[6], Stephen V. Faraone[7], Tzung-Jeng Hwang[1], Shi-Kai Liu[1], Ming-Hsien Hsieh[1]

[1]Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital, [2]Institute of Biomedical Science, Academia Sinica, [3]Institute of Bioinformatics, National YangMing University, [4]Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, [5]Section of Genomic Medicine, National Health Research Institute, [6]Institute of Behavior Genomics, UCSD, USA, [7]Medical Genetic Research Center, Department of Psychiatry and Behavior Science, SUNY Upstate Medical University, NS, USA

IS-1-3 A magnetic resonance spectroscopic study in schizophrenia patients with different genetic loading

Tzung-Jeng Hwang[1], Yi-Ru Pan[1], Hon-Man Liu[2], Hai-Gwo Hwu[1]

[1]Department of Psychiatry, [2]Department of Medical Imaging, National Taiwan University Hospital

IS-1-4 Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study

Yuan-Hwa Chou[1], Wen-Sheng Huang[2], Tung-Ping Su[1], Ru-Band Lu[3] , Fang-Jung Wan[4], Ying-Kay Fu[5]

[1]Department of Psychiatry, Taipei Veterans General Hospital & National Yang Ming University, Taipei, Taiwan Department of [2]Nuclear Medicine and [4]Psychiatry, Tri-Service General Hospital & National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, [3]Institute of Behavioral Medicine & Department of Psychiatry, College of Medicine & Hospital, National Cheng-Kung University, Taipei, Taiwan, [5]Institute of Nuclear Energy Research, Lung-Tan, Taoyuan, Taiwan

IS-1-5 Dysfunctional prefrontal regional specialization and its compensation in patients with schizophrenia

Hao-Yang Tan[1,2], Steven Sust[1], Joshua W. Buckholtz[1], Venkata S. Mattay[1], Andreas Meyer-Lindenberg[1], Michael F. Egan[1], Daniel R. Weinberger[1], Joseph H. Callicott[1]

[1]Clinical Brain Disorders Branch; Genes, Cognition, and Psychosis Program; National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [2]Department of Psychological Medicine, National University of Singapore, Singapore.

IS-1-6 Family History of Mental Illness and Common Mental Disorder- The MMH Survey (Malaysian Mental Health Survey)

Saroja Krishnaswamy[1], Kavitha Subramaniam[1], Tishya Indran[2], Abdul Aziz Jemain[1], Vikram Patel[3]

[1]National University of Malaysia, [2]University of Adelaide, [3]London School of Hygiene and Tropical medicin

IS-1-7 **Relationship between serotonin receptor 3B gene (HTR3B) and treatment-resistant schizophrenia (TRS)**

XIAOFEI JI[1], NAGAHIDE TAKAHASHI[1], SHINICHI SAITO[1], NOBUHISA MAENO[1], RYOKO ISHIHARA[1], TOSHIYA INADA[2], NORIO OZAKI[1]
季暁飛[1]、高橋長秀[1]、斉藤真一[1]、前野信久[1]、石原良子[1]、稲田俊也[2]、尾崎紀夫[1]
[1]名大・医・精神医学、[2]帝京大学・医・精神医学

IS-1-8 **Effects of olazapine and risperidone on methamphetamine-induced increases in glutamate levels**

KOKI ITO, TOMOHIRO ABEKAWA, TSUKASA KOYAMA
伊藤侯輝、安部川智浩、小山司
北大・医・精神医学

IS-1-9 **Prepulse inhibition in DBA/2J mice: utility as an animal model for detecting antipsychotic activity**

HIROHIKO HIKICHI, SHUNSUKE MAEHARA, AKIO SATOW, SHOKI OKUDA, HISASHI OHTA
引地洋彦、前原俊介、佐藤啓生、奥田尚紀、太田尚
万有製薬（株）・つくば研究所

国際ミニシンポジウム② うつ

2006年9月14日（木） 8：30～10：45 B会場

座長：小島卓也（大宮厚生病院）

Kua Ee Heok（National University of Singapore）

IS-2-1 **Pharmacogenetics and the Clinical Outcomes in the Treatment of Major Depressive Disorder**

Min-Soo LEE
Depression Center, Korea University, Clinical Research Center for Depression, Korea University, Pharmacogenomic Research Center for Psychotropic Drugs Korea University, Institute of Human Behavior and Gene, Korea University, and Department of psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, KOREA

IS-2-2 **Depression in Elderly Singapore Chinese - Epidemiology and Outcome Studies**

Kua Ee Heok
Deparement of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

IS-2-3 **A Differential pattern of neural response toward happy and disgust facial expressions in major depressive disorder**

Byung-Joo Ham[1], Ihn-Geun Choi[1], Min-Soo Lee[2]
[1]Department of Neuropsychiatry, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea, [2]Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

IS-2-4 **Effect of SERT, BDNF and CYP2D6*10 and SSRI response in major depressive disorders**

Rhee-Hun KANG, Min-Soo LEE
Depression Center, Korea University, Seoul, KOREA Clinical Research Center for Depression, Korea University, Seoul, KOREA, Pharmacogenomic Research Center for Psychotropic Drugs Korea University, Seoul, KOREA, Institute of Human Behavior and Gene, Korea University, Seoul, KOREA, Department of psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, KOREA

IS-2-5 **Do Asian psychiatrists prescribe lower dosages of antipsychotics than Western counterparts ? : An experience from Thailand**

Pichet Udomratn
Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Prince of Songkla University, Hei Yai, Thailand

IS-2-6 **CaMKIV is important to regulate the sensitivity to antidepressants**

JIRO KASAHARA[1], Hiroyuki Sakagami[2], Hisatake Kondo[2], Kohji Fukunaga[1]
笠原二郎[1]、阪上洋行[2]、近藤尚武[2]、福永浩司[1]
[1]東北大院・薬・薬理、[2]東北大院・医・細胞組織

IS-2-7 **Sex differences in anti-immobility effects of fluvoxamine:Studies on 5-HT transporter bindings**

YUMI SUGIMOTO[1], SACHIKO FURUTANI[1], YOSHINOBU KAJIWARA[1], YUKO TAKI[2], KAZUFUMI HIRANO[2], SHIZUO YAMADA[2], JUN YAMADA[1]
杉本由美[1]、古谷祥子[1]、梶原良修[1]、瀧優子[2]、平野和史[2]、山田静雄[2]、山田潤[1]
[1]神戸薬大・薬理、[2]静岡県大・薬・薬剤

国際ミニシンポジウム③　認知症

2006年9月14日（木）　8：30～10：45　C会場

座長：柳澤勝彦（国立長寿医療センター研究所）

Guan-hua Du（Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical college.）

IS-3-1 **Mitochondria play important Roles in the Alzheimer's disease**

Guanhua Du
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical college.

IS-3-2 **A MOLECULAR MECHANISM OF VASCULAR DEMENTIA**

Hsu, C.Y., Yin, K.J., Yang, D.I., Lee, J.T., Hsu, M.J., Lin, C.H., Xu, J.
Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; Washington Univ Sch Med, St. Louis, MO, USA; Tzu-Chi University Institute of Neuroscience, Hualien, Taiwan; Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan; Dept Neurology

IS-3-3 **Comparative proteomic analysis of the serum and the hippocampus in senescence-accelerated mice**

Wenxia Zhou[1], Ning Jiang[1], Lei Dong[1], Yubin Zhou[1], Jie Wang[2], Xuemin Zhang[2], Yongxiang Zhang[1]
[1]Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, [2]The National Center of Biomedical Analysis, Beijing

IS-3-4 **Impaired hippocampal synaptic plasticity and learning performance in diet-induced obese male, not female, mice**

Ling-Ling Hwang[1], Chien-Hua Wang[2], Tzu-Ling Li[1], Ching-Ping Chen[3], Shih-Dar Chang[4], Chiung-Tong Chen[3], Keng-Chen Liang[4], Lih-Chu Chiou[2]
[1]Department of Physiology, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, [2]Deptartment of Pharmacology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, [3]Division of Biotechnology and Pharmaceutical Research, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, [4]Department of Psychology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

IS-3-5 **BACE Is Degraded via the Lysosomal Pathway**

Young Ho Koh, Christine A. F. von Arnim, Bradley T. Hyman, Rudolph E. Tanzi, Giuseppina Tesco
From the Genetics and Aging Research Unit and the Alzheimer Disease Research Laboratory, Mass General Institute for Neurodegenerative Disease, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts 02129

IS-3-6 **Vascular risk factor and cognitive performance in the elderly**

Seung-Ho Ryu[1], Changsu Han[2]
[1]Department of psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, [2]Department of Psychiatry, Geriatric Health Research Institute, College of Medicine, Korea University

IS-3-7 **Possible quality control mechanism of tau protein**

NARUHIKO SAHARA[1], Tatsuya Mizoroki[1], Miyuki Murayama[1], Sumihiro Maeda[1], Hitomi Ueno[1], Shigeo Murata[2], Keiji Tanaka[2], Yuko Saito[3], Shigeo Murayama[3], Akihiko Takashima[1]
佐原成彦[1]、溝呂木達也[1]、村山美由紀[1]、前田純宏[1]、上野瞳[1]、村田茂穂[2]、田中啓二[2]、齊藤祐子[3]、村山繁雄[3]、高島明彦[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チーム、[2]東京都臨床医学総合研究所先端研究センター、[3]東京都老人総合研究所神経病理

IS-3-8 **TNF-α is critically involved in the onset of Aβ-induced memory impairment**

Tursun Alkam[1,3], Atsumi Nitta[1], Hiroyuki Mizoguchi[1], Kuniaki Saito[2], Mitsuru Seshima[2], Akio Itoh[1], Toshitaka Nabeshima[1]
アルカムトルソン[1,3]、新田淳美[1]、溝口博之[1]、斉藤邦明[2]、清島満[2]、伊東亜紀雄[1]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学、[2]岐阜大院・医・病態情報解析、[3]ウイグル伝統医学大学・基礎医学

IS-3-9 **Herp is involved in the regulation of presenilin complex formation**

TOSHIHIRO MARUTANI[1], KOICHI KOKAME[2], MAKOTO MICHIKAWA[1], HIROTO KOMANO[1]
丸谷寿裕[1]、小亀浩市[2]、道川誠[1]、駒野宏人[1]
[1]国立長寿医療センター研究所、[2]国立循環器病センター研究所

国際ミニシンポジウム④　依存

2006年9月14日（木）　8：30～10：45　D会場

座長：佐藤光源（東北福祉大学）

Hwei-Hsien Chen（Institute of Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan）

IS-4-1 **BEHAVIORAL EFFECTS OF TOLUENE: INVOLVEMENT OF DOPAMINERGIC AND GLUTAMATERIC NEUROTRANSMISSION**

H.H. Chen, P. S. Lo, Te-Hsiung Chien, and Chia-Chi Lee
Institute of Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

IS-4-2 **Effects of Haloperidol and Risperidone Treatment on HSP70 Expression by MK801 in Rat C6 Glioma Cells**

Sungwon Roh[1], Byung-Hwan Yang[1], Jun-Seok Lee[2], Young-Gyu Chai[3], Mi-Ran Choi[3], Yong Chon Park[1], Daeho Kim[1], Joonho Choi[1]
[1]Department of Neuropsychiatry, Hanyang University, Seoul, Korea, [2]Department of Psychiatry, Kwandong University, Goyang, Korea, [3]Department of Biochemistry & Molecular Biology, Hanyang University, Ansan, Korea

IS-4-3 **Acid-sensing ion channel 1a (ASIC1a) may play an important role in the expression of morphine addiction**

Eagle Yi-Kung Huang, Kuei-Ying Hsu, Pao-Luh Tao
Dept. of Pharmacology, National Defense Medical Center

IS-4-4 **Dual role of microsomal epoxide hydrolase gene in the dependence and neurotoxicity induced by methamphetamine**

Eun-Joo Shin[1], Toshitaka Nabeshima[2], Hyoung-Chun Kim[1]
[1]Neurotoxicology program, College of Pharmacy, Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea,
[2]Department of Neuropsychopharmacology & Hospital pharmacy, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

IS-4-5 **Characterization of a novel methamphetamine-induced transcript *mrt3* in the rat cerebral cortex**

NAOKI YAMAMOTO, SHINICHIRO MURAOKA, YASUSHI KAJII, ASAMI UMINO, ATSUSHI KASHIWA, TORU NISHIKAWA
山本直樹、村岡新一郎、梶井靖、海野麻未、柏淳、西川徹
東京医科歯科大院・医歯・精神行動医科学

IS-4-6 **Repeated methamphetamine induces dopaminergic sensitization in mesocorticolimbic slice co-cultures**

TAKAYUKI NAKAGAWA, Yuichi Suzuki, Megumi Higuchi, Shuji Kaneko
中川貴之、鈴木祐一、樋口萌、金子周司
京都大院・薬・生体機能解析学

IS-4-7 **Involvement of environmental stimuli in nicotine place preference and its neural mechanisms in rats**

HISATSUGU MIYATA[1], MICHIO ITASAKA[2,3], KAZUHIKO NAKAYAMA[1]
宮田久嗣[1]、板坂典郎[2,3]、中山和彦[1]
[1]東京慈恵会医科大学精神医学講座、[2]専修大学大学院文学研究科心理学部門、[3]（独）科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業　下條潜在脳機能プロジェクト

IS-4-8 **Studies on drug dependence (Rept. 422): Regulation of the mesolimbic dopaminergic system by orexin**

YASUYUKI NAGUMO, MINORU NARITA, MICHIKO NARITA, KEIICHI NIIKURA, DAIGO IKEGAMI, MAYUMI MIYATAKE, TSUTOMU SUZUKI
南雲康行、成田年、成田道子、新倉慶一、池上大悟、宮竹真由美、鈴木勉
星薬大・薬・薬品毒性

IS-4-9 **Role of dopaminergic system in the expression of methylone-induced behavioral effect in mice**

NAOYA AOO, Kiyoshi Wada, Masahiko Funada
青尾直也、和田清、舩田正彦
国立精神・神経センター　精神保健研究所　薬物依存研究部

ワークショップ① 神経回路形成・発達分化・神経突起伸張

2006年9月14日（木） 9：00～10：45 E会場

座長：田代朋子（青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科）

和中明生（奈良県立医科大学 第二解剖）

WS-1-1 A study of the mechanism of translational repression by neural RNA-binding protein Musashi1

HIRONORI KAWAHARA[1,2], TAKAO IMAI[1,2], HIROAKI IMATAKA[3], HIDEYUKI OKANO[1,2]
河原裕憲[1,2]、今井貴雄[1,2]、今高寛晃[3]、岡野栄之[1,2]
[1]慶應義塾大学医学部生理学教室、[2]SORST, JST、[3]理研・ゲノム科学総合研究センター

WS-1-2 DISC1 regulates the localization of Grb2 via Kinesin-1

TOMOYASU SHINODA, Shinichiro Taya, Kozo Kaibuchi
篠田友靖、田谷真一郎、貝淵弘三
名古屋大院・医・神経情報薬理

WS-1-3 Hsp70 rescues mutant tau-induced neurodegeneration in *C.elegans*

NAOTO OIKAWA[1], TOMOHIRO MIYASAKA[1], AKIKO SAKA[1], SYOHEI MITANI[2], YASUO IHARA[1]
及川尚人[1]、宮坂知宏[1]、坂彰子[1]、三谷昌平[2]、井原康夫[1]
[1]東京大院・医・神経病理学、[2]東京女子医大・第二生理学

WS-1-4 NMDA receptors participate in neuronal migration in the early stage of mouse cortical development

TAKAE HIRASAWA[1,2], HIDENORI TABATA[3], KAZUNORI NAKAJIMA[3,4], TAKEO KUBOTA[2], SHIGEO UCHINO[1], SHINICHI KOHSAKA[1]
平澤孝枝[1,2]、田畑秀典[3]、仲嶋一範[3,4]、久保田健夫[2]、内野茂夫[1]、高坂新一[1]
[1]国立精神神経セ・神経研究所・代謝研究部、[2]山梨大院・医学工学総合研究部・環境遺伝医学、[3]慶応義塾大・医・解剖学、[4]東京慈恵会医大・DNA医学研究所・分子神経生物学

WS-1-5 The analysis of the altered cortical development by the loss of DISC1 function *in vivo*

KEN-ICHIRO KUBO[1], ATSUSHI KAMIYA[3,4], AKIRA SAWA[3,5,6], KAZUNORI NAKAJIMA[1,2]
久保健一郎[1]、神谷篤[3,4]、澤明[3,5,6]、仲嶋一範[1,2]
[1]慶應義塾大学医学部解剖学、[2]東京慈恵会医科大学DNA医学研究所分子神経、[3]Department of Psychiatry-Neurobiology, Johns Hopkins University School of Medicine、[4]滋賀医科大学精神医学講座、[5]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine、[6]Graduate Program in Cellular Molecular Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine

WS-1-6 Analysis of RNA-binding protein Musashi in mammalian CNS and PNS development

SHIBATA Shinsuke[1], Shin-ichi SAKAKIBARA[2], James Hirotaka OKANO[1], Hideyuki OKANO[1,3]
芝田晋介[1]、榊原伸一[2]、岡野ジェイムス洋尚[1]、岡野栄之[1,3]
[1]慶應大・医・生理、[2]獨協医大・解剖、[3]科技団・戦略

WS-1-7 Induction of oligodendrocyte progenitors in dorsal forebrain by intraventricular injection of FGF-2

MASAE NARUSE[1], EIKO NAKAHIRA[2], TAKAKI MIYATA[3], SEIJI HITOSHI[1], KAZUHIRO IKENAKA[1], RASHMI BANSAL[4]
成瀬雅衣[1]、中平英子[2]、宮田卓樹[3]、等誠司[1]、池中一裕[1]、バンサルラシュミ[4]
[1]生理学研究所 分子神経生理、[2]三菱化学生命科学研究所 脳梗塞研究グループ、[3]名古屋大学大学院・医学系研究科・機能形態学講座、[4]Department of Neuroscience, University of Connecticut Medical School

ワークショップ② 精神疾患病態解明・治療薬

2006年9月14日（木） 9：00～10：45 F会場

座長：亀井千晃（岡山大学医歯薬学総合研究所 薬効解析学）

五味田裕（岡山大学医学部附属病院）

WS-2-1 Acute stress induces the expression of hippocampal neuropsin mRNA

AKIKO HARADA, YASUYUKI ISHIKAWA, SADAO SHIOSAKA
原田暁子、石川保幸、塩坂貞夫
奈良先端化学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 細胞構造学講座

WS-2-2 Dynamics of neural stem cells in the adult mammalian brain under stress conditions

SEIJI HITOSHI[1], NORIKO MARUTA[2], MIKITO HIGASHI[1], NOBUMASA KATO[2], KAZUHIRO IKENAKA[1]
等誠司[1]、丸田伯子[2]、東幹人[1]、加藤進昌[2]、池中一裕[1]
[1]生理学研究所・分子神経生理、[2]東京大学・医・精神医学

WS-2-3 A novel neuroprotective drug rescues the septo-hippocampal cholinergic neurons in OBX mice

Feng Han[1], Shigeki Moriguchi[1], Kohji Fukunaga[1,2]
韓峰[1]、森口茂樹[1]、福永浩司[1,2]
[1]東北大学大学院薬学系研究科薬理分野、[2]東北大学21世紀COEプログラム

WS-2-4 A Schizophrenia Model Established By Maternal Viral Infection;Contribution of Inflammatory Cytokines

HIROYUKI AOKI[1,2], Makoto Mizuno[1], Akiyoshi Kakita[2], Hitoshi Takahashi[3], Hiroyuki Nawa[1], Minesuke Yokoyama[2]
青木弘行[1,2]、水野誠[1]、柿田明美[2]、高橋均[3]、那波宏之[1]、横山峯介[2]
[1]新潟大学脳研究所分子神経生物学分野、[2]新潟大学脳研究所生命科学リソースセンター動物資源開発支援研究部門、[3]新潟大学脳研究所生命科学リソースセンター、[4]新潟大学脳研究所病態神経科学部門

WS-2-5 Molecular mechanism of mood stabilizing drugs in the adult brain.

MIKITO HIGASHI, KAZUHIRO IKENAKA, SEIJI HITOSHI
東幹人、池中一裕、等誠司
生理研・分子神経生理

WS-2-6 Effects of early postnatal stress on extinction of contextual fear memory in conscious rats

MACHIKO MATSUMOTO[1], HIROYO KOSEKI[1], HIROKO TOGASHI[2], TAKU YAMAGUCHI[1], TAKESHI IZUMI[1], MITSUHIRO YOSHIOKA[1]
松本真知子[1]、小関裕代[1]、富樫広子[2]、山口拓[1]、泉剛[1]、吉岡充弘[1]
[1]北海道大学大学院・医学研究科・神経薬理、[2]北海道医療大学・薬学部・薬理学

WS-2-7 Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia

TOMIKI SUMIYOSHI[1], Mie Matsui[2], Hiroko Itoh[1], Yuko Higuchi[1], Hirofumi Arai[2], Chieko Takamiya[2], Masayoshi Kurachi[1]
住吉太幹[1]、松井三枝[2]、伊藤博子[1]、樋口悠子[1]、荒井宏文[2]、高宮千枝子[2]、倉知正佳[1]
[1]富山大学医学部精神神経医学、[2]富山大学医学部心理学

ワークショップ③　シナプス・痛覚

2006年9月14日（木）　9：00～10：45　G会場

座長：久住一郎（北海道大学大学院　医学研究科　精神医学分野）

米田幸雄（金沢大学大学院自然科学研究科）

WS-3-1　Kspot, A Novel Ubiquitin Ligase, Control Neural Activity

HIROBUMI TADA[1,2], HIROTAKA JAMES OKANO[1,2], HIROSHI TAKAGI[3], MASAKI MATSUMOTO[2,4], KEIICHI NAKAYAMA[2,4], MITSUTOSHI SETOU[3,5], HARUO KASHIMA[6], HIDEYUKI OKANO[1,2]

多田敬典[1,2]、岡野ジェイムス 洋尚[1,2]、高木博[3]、松本雅記[2,4]、中山敬一[2,4]、瀬藤光利[3,5]、鹿島晴雄[6]、岡野栄之[1,2]

[1]慶應大・医・生理学、[2]科技団・ＣＲＥＳＴ、[3]三菱化学生命科学研究所、[4]九州大・生医研・分子発現制御学、[5]自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター、[6]慶應大・医・精神神経学

WS-3-2　DISC1 interacts with SYNCRIP in messenger ribonucleoprotein complex

DAISUKE TSUBOI[1], Shinichiro Taya[2], Kozo Kaibuchi[2]

坪井大輔[1]、田谷真一郎[2]、貝淵弘三[2]

[1]名古屋大院・理・生体応答、[2]名古屋大院・医・神経情報薬理

WS-3-3　Fibronectin increases expression of $P2X_4$ receptors via ERK activation in microglia

EMIKA TOYOMITSU, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE

豊満笑加、津田誠、井上和秀

九州大学大学院薬学府医療薬科学専攻薬効解析学

WS-3-4　Abnormal learning behaviors are associated with enhanced Ca^{2+} signaling in BSRP triple knockout mice

ATSUSHI UDA[1], SHIGEKI MORIGUCHI[1], MIYUKI NISHI[2], HIROSHI TAKESHIMA[2], KOHJI FUKUNAGA[1]

宇田篤史[1]、森口茂樹[1]、西美幸[2]、竹島浩[2]、福永浩司[1]

[1]東北大学薬学研究科薬理学分野、[2]京都大学薬学研究科生体分子認識学分野

WS-3-5　Activation of spinal microglia in diabetic neuropathic pain rats

HIKARU UENO, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE

上野光、津田誠、井上和秀

九州大学大学院薬学府医療薬科学専攻薬効解析学分野

WS-3-6　Antinociceptive Effects of Honokiol and Magnolol in Mice

Y.R. Lin, M.H. Chan, H.H. Chen

Institute of Medical Sciences, Institute of Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

ワークショップ④　アポトーシス・神経細胞死

2006年9月14日　17：00～18：30　B会場

座長：秋山一文（独協医科大学精神神経科）

桐野豊（徳島文理大学、徳島文理大学香川薬学部）

WS-4-1　Brain ischemia-induced neurogenesis is stimulated by PI3K/Akt and ERK activation.

NORIFUMI SHIODA[1], Kohji Fukunaga[1,2]

塩田倫史[1]、福永浩司[1,2]

[1]東北大学大学院・薬学研究科　薬理学分野、[2]東北大学21世紀COEプログラム

WS-4-2 **AMP-activated protein kinase is involved in tributyltin neurotoxicity in cultured cortical neurons**

YUSUKE NAKATSU, YAICHIRO KOTAKE, SHIGERU OHTA
中津祐介、古武弥一郎、太田茂
広島大院・医歯薬

WS-4-3 **Toxicogenomic analysis of the effects of tributyltin exposure on the developing rat brain**

TOMOKO TASHIRO[1], Makoto Imamura[1], Masaki Takahashi[1], Hiroshi Ise[1], Tomoyuki Amemiya[2], Hideo Tashiro[2], Kyoko Ito[3], Youko Inoue[3], Masashi Tsunoda[3], Yoshiharu Aizawa[3]
田代朋子[1]、今村誠[1]、高橋理貴[1]、伊勢寛[1]、雨宮智之[2]、田代英夫[2]、伊藤恭子[3]、井上陽子[3]、角田正史[3]、相澤好治[3]
[1]青山学院大学理工学部化学・生命科学、[2]理化学研究所田代分子計測工学研究室、[3]北里大学医学部衛生学公衆衛生学

WS-4-4 **Involvement of monoamine oxidase in cell death and survival**

MAKOTO NAOI[1], Wakako Maruyama[2]
直井信[1]、丸山和佳子[2]
[1]財団法人岐阜国際バイオ研究所　脳科学、[2]国立長寿医療センター研究所

WS-4-5 **Possible neurodegeneration by endoplasmic reticulum stress in rats with overexpression of megsin**

Katsura Takano[1], Yasuko Kitao[2], Reiko Inagi[3], Takashi Momoi[4], Tomohiro Matsuyama[5], Toshio Miyata[3], Yukio Yoneda[1], Hiroyuki Iso[5], Osamu Hori[2], Satoshi Ogawa[2]
高野桂[1]、北尾康子[2]、稲城玲子[3]、桃井隆[4]、松山知弘[5]、宮田敏男[3]、米田幸雄[1]、磯博行[5]、堀修[2]、小川智[2]
[1]金沢大院・自然科学、[2]金沢大院・医学、[3]東海大・医、[4]国立精神・神経センター神経研究所、[5]兵庫医大

WS-4-6 **Effects of dopamine agonists on 6-hydroxydopamine-induced endoplasmic reticulum stress**

KEN-ICHI TANAKA[1], Akiko Tamura[1], Norio Ogawa[2], Masato Asanuma[2]
田中健一[1]、田村明子[1]、小川紀雄[2]、浅沼幹人[2]
[1]就実大・薬・薬物治療、[2]岡山大院・医歯薬・神経情報

ワークショップ⑤　グリア細胞の役割り

2006年9月14日（木）　17：00～18：30　C会場

座長：大森哲郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野）
鈴木勉（星薬科大学）

WS-5-1 **Astrocytic BMP signaling in glial scar formation**

MASAHISA YAMADA[1], RUNA ARAYA[1], NAOHITO KITAMURA[1], YUJI MISHINA[2]
山田真久[1]、新家瑠奈[1]、北村尚士[1]、三品裕司[2]
[1]理化学研究所・脳センター・山田ユニット、[2]米国NIH・NIEHS

WS-5-2 **Downregulation of Microsomal Prostaglandin E_2 Synthase-1 Expression by Nitric Oxide in Rat Microglia**

YURI IKEDA-MATSUO, AI ITO, YASUHARU SASAKI
松尾由理、伊藤愛、佐々木泰治
北里大学薬学部薬理学教室

WS-5-3 **Absence of P2Y signal induces MMP-9 in cultured astrocytes**

SCHUICHI KOIZUMI[1], Kaoru Tada-Nasu[1], Kazuhide Inoue[2]
小泉修一[1]、多田ー那須薫[1]、井上和秀[2]
[1]国立衛研・薬理、[2]九州大学大学院・薬・薬効解析学

WS-5-4 **Novel roles of reactive astrocytes revealed by analyses of Stat3/Socs3 conditional KO mice**

HIDEYUKI OKANO[1], SEIJI OKADA[1], MASAYA NAKAMURA[2], YOSHIAKI TOYAMA[2]
岡野栄之[1]、岡田誠司[1]、中村雅也[2]、戸山芳昭[2]
[1]慶應義塾大学医学部生理学、[2]慶應義塾大学医学部整形外科学

WS-5-5 **Polarization of ependymal cilia on the ventricular wall of mouse lateral ventricles**

OSAMU YAMADA[1,2], YASUYUKI KIDA[3], MASANORI SAKAGUCHI[1], TAKEHIKO SUNABORI[1], YUKI HIROTA[1,2], MASA-AKI NAKAYA[4], NATHALIE SPASSKY[5], TOSHIHIKO OGURA[3], HIDEYUKI OKANO[1], KAZUNOBU SAWAMOTO[1,2]
山田理[1,2]、木田泰之[3]、坂口昌徳[1]、砂堀毅彦[1]、廣田ゆき[1,2]、中谷雅明[4]、Spassky Nathalie[5]、小椋利彦[3]、岡野栄之[1]、澤本和延[1,2]
[1]慶應大・医・生理学、[2]慶應大・医・ブリヂストン神経発生・再生学寄附講座、[3]東北大・加齢研・加齢脳・神経研究部門 神経機能情報研究分野、[4]東北大院・医・ゲノム機能解析部門 発生分化解析分野、[5]Biologie des Interactions Neurones/Glie, Unite Mixte de Recherche INSERM U-711; UPMC, Hopital de la Salpetriere

ワークショップ⑥　神経伝達物質・神経修飾物質・受容体

2006年9月14日（木）　17：00～18：30　D会場

座長：佐藤真（福井大学医学部形態機能医科学講座組織細胞形態学・神経科学領域）
山本秀子（財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所精神生物学研究分野）

WS-6-1 **P2X7 receptors have channel activity in cultured astrocytes under resting conditions**

KAZUKI NAGASAWA[1,2], RAYMOND A SWANSON[2], SADAKI FUJIMOTO[1]
長澤一樹[1,2]、SWANSONRAYMOND A[2]、藤本貞毅[1]
[1]京都薬科大学・衛生化学、[2]Department of Neurology, UCSF & SFVAMC

WS-6-2 **Tissue specific alternative splicing and transcript initiation sites in *mouse VPS13A* and *C***

EMIKO MIZUNO, MASAYUKI NAKAMURA, AKIRA KUSUMOTO, MIO ICHIBA, YUTAKA KURANO, SHINJI MUROYA, AKIRA SANO
水野恵三子、中村雅之、楠本朗、市場美緒、倉野裕、室屋真二、佐野輝
鹿児島大学院・医・精神機能病学分野

WS-6-3 Roles of glucose on the AMPK phosphorylation and translation in neurons.

YUTA ISHIZUKA, Hiroyuki Nawa, Nobuyuki Takei
石塚佑太、那波宏之、武井延之
新潟大学脳研究所分子神経生物学分野

WS-6-4 Abnormal cochlear hair cells were observed in the Vlgr1 mutant mice

HIDESHI YAGI[1,2], HISASHI TOKANO[3], MITSUYO MAEDA[4], TETSUJI TAKABAYASHI[1,5], HIROSHI KIYAMA[4], SHIGEHARU FUJIEDA[5], KEN KITAMURA[3], MAKOTO SATO[1,2]
八木秀司[1,2]、戸叶尚史[3]、前田光代[4]、高林哲司[1,5]、木山博資[4]、藤枝重治[5]、喜多村健[3]、佐藤真[1,2]
[1]福井大学医学部形態機能医科学講座組織細胞形態学・神経科学領域、[2]福井大学生命科学複合研究教育センター、[3]東京医科歯科大学大学院耳鼻咽喉科学、[4]大阪市立大学大学院医学研究科機能細胞形態学、[5]福井大学医学部感覚運動医学講座耳鼻咽喉科・頭頚部外科学講座

WS-6-5 Effects of D-cycloserine on the extracellular contents of D-serine in the rat frontal cortex

TAKAHISA FUJIHIRA, Sotaro Kanematsu, Asami Umino, Sumikazu Ishii, Shigehiro Ogata, Hiroshi Shiraku, Naoki Yamamoto, Nishikawa Toru
藤平隆久、兼松宗太郎、海野麻未、石井澄和、小方茂弘、白久博史、山本直樹、西川徹
東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

WS-6-6 fMRI revealed association of the functional 5HT2A polymorphism with right ventral prefrontal cortex

MICHIO NOMURA[1,2], Hirohito M. Kondo[2], Makio Kashino[2,3]
野村理朗[1,2]、近藤洋史[2]、柏野牧夫[2,3]
[1]東海女子大・人間関係・心理、[2]NTT コミュニケーション科学基礎研究所、[3]科学技術振興機構　ＥＲＡＴＯ　下條潜在脳機能プロジェクト

WS-6-7 Necdin promotes BDNF-dependent differentiation of forebrain GABAergic interneurons

MEGUMI YOSHIHARA, TAKAAKI KUWAJIMA, AKARI HOSOKAWA, KAZUAKI YOSHIKAWA
吉原恵、桑島孝明、細川明里、吉川和明
大阪大・蛋白研・神経発生制御

ワークショップ⑦　神経機能回復・神経再生・神経障害

2006 年 9 月 14 日（木）　17：00 ～ 18：30　E会場
座長：高坂新一（国立精神・神経センター研究所）
仲嶋一範（慶應義塾大学医学部解剖学教室）

WS-7-1 ALS2 is localized to endosomes in cultured hippocampal neurons and implicated in axon elongation

ASAKO OTOMO[1,2], Ryota Kunita[2,4], Kyoko Suzuki-Utsunomiya[1,2], Hikaru Mizumura[2,4], Kyuichirou Onoe[2], Shinji Hadano[2,3,4], Joh-E Ikeda[1,2,3,4,5]
大友麻子[1,2]、國田竜太[2,4]、鈴木（宇都宮）恭子[1,2]、水村光[2,4]、尾上久一郎[2]、秦野伸二[2,3,4]、池田穣衛[1,2,3,4,5]
[1]東海大学大学院医学研究科、[2]東海大学 総合医学研究所 分子神経科学部門、[3]東海大学 医学部 分子生命科学、[4]科学技術振興機構 SORST、[5]オタワ大学 医学部 小児科

WS-7-2 Effect of edaravone against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum

TOSHIYUKI KAWASAKI[1], KOTARO ISHIHARA[1], YUKIO AGO[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]
川崎俊之[1]、石原小太郎[1]、吾郷由希夫[1]、馬場明道[2]、松田敏夫[1,3]
[1]大阪大院・薬・複合薬物動態、[2]大阪大院・薬・神経薬理、[3]大阪大学医学系研究科、子どものこころの発達研究センター、動物モデル解析部門

WS-7-3 Role of the neuropeptide PACAP in cognitive and neuropsychiatric functions

HITOSHI HASHIMOTO[1,2], Norihito Shintani[1], Toshio Matsuda[2,3], Yukio Ago[3], Michiya Kakuda[1,2], Akemichi Baba[1]
橋本均[1,2]、新谷紀人[1]、松田敏夫[2,3]、吾郷由希夫[3]、角田享也[1,2]、馬場明道[1]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大院・医・子どものこころの発達研究センター、[3]大阪大院・薬・複合薬物動態

WS-7-4 Identification and analysis of the *mRev-Erbβ* promoter/enhancer region

Haiyuan Xu[1,2], Yoshihiro Nakajima[3], Masahiko Nomura[1], Masaaki Ikeda[1,2]
徐海源[1,2]、中島 芳浩[3]、野村正彦[1]、池田正明[1,2]
[1]埼玉医科大学・生理学、[2]埼玉医科大学・ゲノム医学研究センター・分子時計プロジェクト、[3]産業技術総合研究所・セルエンジニアリング研究部門・セルダイナミクス研究グループ

WS-7-5 Imaging of activated microglia in brain injury

HIROMI SUZUKI[1], HIROSHI TOYAMA[2], KENTARO HATANO[3], GEN KUDOH[2], FUMITAKA ITO[2], KENJI ONO[1], TAKASHI KATO[3], KENGO ITO[3], MAKOTO SAWADA[1]
鈴木弘美[1]、外山宏[2]、旗野健太郎[3]、工藤元[2]、伊藤文隆[2]、小野健治[1]、加藤孝司[3]、伊藤健吾[3]、澤田誠[1]
[1]名古屋大学環境医学研究所生体適応防御研究部門脳機能分野、[2]藤田保健衛生大学医学部放射線科、[3]国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

WS-7-6 Neural stem cell transplantation for psychiatric disease using alcohol exposure model

TOSHIHIRO YOSHINAGA, Wataru Ukai, Takao Ishii, Tomoyuki Imai, Shigeki Kurosawa, Takafumi Ono, Satoshi Saito, Eri Hashimoto, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito
吉永敏弘、鵜飼渉、石井貴男、今井智之、黒澤茂樹、小野貴文、齋藤諭、橋本恵理、池田官司、齋藤利和
札幌医科大学神経精神医学講座

ワークショップ⑧ 依存性薬物

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 F会場

座長：池田和隆（財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所 精神生物学研究分野）
笹征史（渚病院）

WS-8-1 Difference in mechanisms underlying physical and psychological dependence

MASASHI KATSURA, MASAHIRO SHIBASAKI, SEITARO OHKUMA
桂昌司、芝崎真裕、大熊誠太郎
川崎医大・薬理

WS-8-2 Distinct effects of MDMA and 5-MeO-DIPT on extracellular dopamine and serotonin levels

YOKO HAGINO[1], YUKIO TAKAMATSU[1], HIDEKO YAMAMOTO[1], TATSUNORI IWAMURA[2], ICHIRO SORA[3], KAZUTAKA IKEDA[1]
萩野洋子[1]、高松幸雄[1]、山本秀子[1]、岩村樹憲[2]、曽良一郎[3]、池田和隆[1]
[1]東京都医学研究機構・精神研、[2]岐阜薬科大学・薬化学、[3]東北大院・医・精神神経生物学分野

WS-8-3 Locomotor activity is associated with the hippocampal mossy fiber synaptic transmission

KATSUNORI KOBAYASHI, YUMIKO IKEDA, HIDENORI SUZUKI
小林克典、池田裕美子、鈴木秀典
日本医科大学薬理学講座

WS-8-4 Cognitive impairment induced by MDMA (Ecstasy) involves cannabinoid CB1 receptors

YOKO NAWATA[1], TAKATO HIRANITA[1,2], KIYOYUKI KITAICHI[1], TSUNEYUKI YAMAMOTO[1]
縄田陽子[1]、平仁田尊人[1,2]、北市清幸[1]、山本経之[1]
[1]長崎国際大・薬・薬理学、[2]九州大院・薬・薬効解析学

WS-8-5 Inhibition of drug-seeking by a CB1 receptor antagonist via the activation of nicotinic transmission

TAKATO HIRANITA[1], YOKO NAWATA[2], KIYOYUKI KITAICHI[2], TSUNEYUKI YAMAMOTO[2]
平仁田尊人[1]、縄田陽子[2]、北市清幸[2]、山本経之[2]
[1]九州大院・薬・薬効解析学、[2]長崎国際大・薬・薬理学

WS-8-6 Studies on drug dependence (Rept. 423): Activation of β-endorphin-containing neuron by chronic pain

KEIICHI NIIKURA, Minoru Narita, Michiko Narita, Tsutomu Suzuki
新倉慶一、成田年、成田道子、鈴木勉
星薬大・薬・薬品毒性

ワークショップ⑨　認知症・記憶メカニズム・ストレス・うつ

2006年9月14日（木）　17：00～18：30　G会場

座長：小鹿幸生（名古屋市立大学医学部神経内科学講座）
　　楯林義孝（財団法人東京都医学研究機構　東京都精神医学総合研究所　うつ病プロジェクト）

WS-9-1 Dopamine D1 receptor/ERK1/2 activation regulates long-term retention of recognition memory in mice

TAKU NAGAI[1,2,3], NORITAKA NAKAMICHI[1], KANA KOBAYASHI[1], YUKIO ITOH[1],
TOSHITAKA NABESHIMA[3], KAZUHIRO TAKUMA[1], KIYOFUMI YAMADA[1]
永井拓[1,2,3]、中道範隆[1]、小林香奈[1]、伊藤幸男[1]、鍋島俊隆[3]、田熊一敞[1]、山田清文[1]
[1]金沢大院・自然科学・薬物治療学、[2]名古屋大院・医・医学教育研究支援センター、[3]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部

WS-9-2 Hippocampus-dependent mechanisms of impairment of memory function in junctophilin deficient mice

SHIGEKI MORIGUCHI[1], Miyuki Nishi[2], Hiromu Yawo[3], Hiroshi Takeshima[2], Kohji Fukunaga[1]
森口茂樹[1]、西美幸[2]、八尾寛[3]、竹島浩[2]、福永浩司[1]
[1]東北大学大学院薬学研究科薬理学分野、[2]京都大学大学院薬学研究科生体分子認識学、[3]東北大学大学院生命科学研究科脳機能解析分野

WS-9-3 Regulation of Notch signaling by presenilin/γ-secretase

Shinji Tagami, Masayasu Okochi, Akio Fukumori, Jiang Jingwei, Kouji Mori, Kanta Yanagida, Taisuke Nakayama, Akiko Ikuta, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Takafumi Oguri, Kouhei Nishitomi, Naohiro Ito, Masatoshi Takeda
田上真次、大河内正康、福森亮雄、姜経緯、森康治、柳田寛太、中山泰亮、生田亜希子、桂芳子、小栗崇史、西冨晃平、伊藤尚弘、武田雅俊
大阪大学大学院・医・精神医学教室

WS-9-4 **Involvement of terleukin-18 in elevation of susceptibility to acute stress response.**

KENSEI NISHIDA[1], ATSUO SEKIYAMA[1,3], Seiko Yamaguchi[1,4], Yuta Yamamoto[1], Kaori Kawai[1], Tomoko Kawai[1], Shigetada Kondo[1], Haruki Okamura[2], Kazuhito Rokutan[1]
西田憲生[1]、関山敦生[1,3]、山口聖子[1,4]、山本悠太[1]、河合香里[1]、河合智子[1]、近藤茂忠[1]、岡村春樹[2]、六反一仁[1]
[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部プロテオミクス医科学部門生体統御医学講座ストレス制御医学分野、[2]兵庫医科大学　先端医学研究所　生体防御部門、[3]松柏会　榎坂病院、[4]徳島大学歯学部　第1補綴科

WS-9-5 **Effects of chronic stress and estrogen on contextual fear conditioning in ovariectomized mice.**

YUKIKO HIMENO[1], KAZUHIRO TAKUMA[1], YUKI HOSHINA[1], SAWAKO ARAI[1], TAKU NAGAI[1], HIROYUKI MIZOGUCHI[1], KOJI KOIKE[2], MASAKI INOUE[2], KIYOFUMI YAMADA[1]
姫野友紀子[1]、田熊一敞[1]、保科有希[1]、新井佐和子[1]、永井拓[1]、溝口博之[1]、小池浩司[2]、井上正樹[2]、山田清文[1]
[1]金沢大学大学院自然科学研究科病院薬学研究室、[2]金沢大学大学院医学系研究科産科婦人科学教室

WS-9-6 **Antidepressants increase GDNF production through CREB activated by ERK in rat C6 glioma cells.**

KAZUE HISAOKA[1], MAMI TSUCHIOKA[1,3], NATSUKO MAEDA[1], MINORU TAKEBAYASHI[1,2]
久岡一恵[1]、土岡麻美[1,3]、前田奈津子[1]、竹林実[1,2]
[1]国立病院機構呉医療センター　臨床研究部、[2]国立病院機構呉医療センター　精神科、[3]広島大院・薬・薬効解析科学

一般口頭発表①　神経分化・細胞膜興奮・神経回路形成

2006年9月15日（金）　16：00～17：45　D会場

座長：太田茂（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）
島田昌一（名古屋市立大学大学院医学部研究科分子形態学）

O-001 **Formation of CaMKII clusters in postsynaptic lipid raft and possible link to postsynaptic density**

TATSUO SUZUKI[1], Feng Du[1], Fuminori Saitoh[1,2], Shoko Miyazawa[1], Qing-Bao Tian[1]
鈴木龍雄[1]、杜豊[1]、斎藤文典[1,2]、宮澤昌子[1]、田慶宝[1]
[1]信州大院・医・神経可塑性学、[2]国立精神・神経センター神経研究所

O-002 **Improvement on spinal cord injury by oral administration of withanoside IV**

NATSUKI NAKAYAMA, CHIHIRO TOHDA, TAKAKO YOKOZAWA
中山なつき、東田千尋、横澤隆子
富山大・和漢薬研・民薬研セ・薬効解析部

O-003 **Molecular interaction of Caspr2 intracellular domain analyzed by Yeast Two-Hybrid system**

YASUO TAKEDA, TOSHITAKA FUTAGAWA, SHIGERU OISO, TAKEHIKO MIURA, KATSUSHI YAMADA
武田泰生、二川俊隆、大磯茂、三浦岳彦、山田勝士
鹿児島大院・医歯学総合・薬物動態制御

O-004 **The unique and overlapping roles of Rb family proteins during mouse retinal development**

ITSUKI AJIOKA[1], BRETT A. SCHWEERS[1], DIANNA JOHNSON[2], MICHAEL A. DYER[1]
味岡逸樹[1]、SchweersBrett A.[1]、JohnsonDianna[2]、DyerMichael A.[1]
[1]Department of Developmental Neurobiology, St. Jude Children's Research Hospital、[2]Deparment of Ophthalmology, University of Tennessee

O-005 **ADHD-like behavior, synaptic loss and hypoplasia of myelinated axons by PI3 kinase deficiency**

CHIHIRO TOHDA[1], RUIKO NAKANISHI[1], TAKAKO YOKOZAWA[1], MAKOTO KADOWAKI[2]
東田千尋[1]、中西類子[1]、横澤隆子[1]、門脇真[2]
[1]富山大学和漢医薬学総合研究所民族薬物研究センター薬効解析部、[2]富山大学和漢医薬学総合研究所消化管生理学分野

O-006 **Necessity of ACM and cell-cell communication for effective neural differentiation of mouse ES cells**

MASAHIRO OTSU[1], TOMOAKI SAI[1,2], MOTOHIRO HARADA[3], TOMOKO MOMOKI-SOGA[1], TAKASHI NAKAYAMA[4], YUTAKA SUZUKI[5], YASUSHI KONDO[5], HISATAKA KASAI[6], NOBUO INOUE[1]
大津昌弘[1]、祭友昭[1,2]、原田基裕[3]、百木智子[1]、中山孝[4]、鈴木豊[5]、近藤靖[5]、笠井久隆[6]、井上順雄[1]
[1]首都大大学院・保健科学研究科・神経再生科学研究室、[2]慈恵医大・整形外科、[3]青山学院大・理工学研究科、[4]横市大・生化学、[5]田辺製薬・先端研、[6]工学院大・応用化学

O-007 **A novel mechanism that controls radial migration by sensing membrane phosphoinositides**

Makoto Sato[1,2], Tetsuji Takabayashi[1,3], Masayuki Okamoto[1,3], Rahman Tariqur[1], Hideshi Yagi[1,2], Malik Fawzia[1], Shigeharu Fujieda[2,3], Takashi Nagano[1]
佐藤真[1,2]、高林哲司[1,3]、岡本昌之[1,3]、タリクラーマン[1]、八木秀司[1,2]、ファウジアマリク[1]、藤枝重治[2,3]、永野隆[1]
[1]福井大学・医・形態機能医科学・組織細胞形態神経科学、[2]福井大学・生命科学複合研究教育センター、[3]福井大学・医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

一般口頭発表② 移植・再生

2006年9月15日（金） 17：50～19：05 D会場

座長：池田官司（札幌医科大学臨床医学部門講座・神経精神医学講座）
木山博資（大阪市立大学大学院医学研究科）

O-008 **The analysis of Musashi2 function after peripheral nerve injury**

RIKA OHKUMA[1], Shinsuke SHIBATA[1], Hirotaka J OKANO[1], Takehiko TAKAGI[2], Yoshiaki TOYAMA[2], Hideyuki OKANO[1,3]
大熊理香[1]、芝田晋介[1]、岡野ジェイムス洋尚[1]、高木岳彦[2]、戸山芳昭[2]、岡野栄之[1,3]
[1]慶應大・医・生理、[2]慶應大・医・整形外科、[3]科技団・戦略

O-009 **A molecular basis of transition from proliferating neural precursor cells to differentiating neurons**

TETSUSHI KAGAWA, TAKESHI SHIMIZU, TOSHIHIRO INOUE, YUTAKA YOSHINAGA, TETSUYA TAGA
鹿川哲史、清水健史、井上俊洋、吉永豊、田賀哲也
熊本大・発生研・転写制御

O-010 **Function of Galectin in proliferation of adult neural stem cells**

MASANORI SAKAGUCHI[1], Yoichi Imaizumi[1,2], Jyunichi Yamane[1,3], Tetsuro Shingo[4], Satoru Ishibashi[5], Ko Hayama[6], Eiji Miyoshi[7], Jyun Hirabayashi[6], Toshihiko Kuroiwa[5], Hidehiro Mizusawa[5], Nozomu Nishi[8], Masaya Nakamura[3], Francoise Poirier[9], Hisashi Narimatsu[10], Naoyuki Taniguchi[7], Kazunobu Sawamoto[1,2], Hideyuki Okano[1]
坂口昌徳[1]、今泉陽一[1,2]、山根淳一[1,3]、新郷哲郎[4]、石橋哲[5]、葉山洪[6]、三善英知[7]、平林淳[6]、黒岩俊彦[5]、水澤英洋[5]、西望[8]、中村雅也[3]、ポワリエールフランソワーズ[9]、成松久[10]、谷口直之[7]、澤本和延[1,2]、岡野栄之[1]
[1]慶大・医・生理学、[2]慶大・医・ブリヂストン 神経発生・再生学寄附講座、[3]慶大・医・整形外科、[4]岡山大・医、[5]東京医科歯科大・医、[6]産業技術総合研究所・糖鎖工学センター、[7]大阪大・医、[8]香川大・医、[9]パリ大、[10]産業技術総合研究所・糖鎖工学センター

O-011 **Unidirectional neural differentiation from monkey embryonic stem cells by Neural Stem Sphere method**

TOMOAKI SAI[1,2], MASAHIRO OTSU[1], MOTOHIRO HARADA[1], TOMOKO MOMOKI-SOGA[1], TAKASHI NAKAYAMA[3], YUTAKA SUZUKI[4], YASUSHI KONDO[4], HISATAKA KASAI[1,5], KEISHI MARUMO[2], NOBUO INOUE[1]
祭友昭[1,2]、大津昌弘[1]、原田基裕[1]、百木智子[1]、中山孝[3]、鈴木豊[4]、近藤靖[4]、笠井久隆[1,5]、丸毛啓史[2]、井上順雄[1]
[1]首都大学東京健康福祉学部神経再生科学研究室、[2]東京慈恵会医科大学整形外科学教室、[3]横浜市立大学医学部生化学教室、[4]田辺製薬先端医学研究所、[5]工学院大学応用化学科

O-012 **ENVIRONMENTAL ENRICHMENT-INDUCED HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS**

NANA HAREYAMA, MINORU NARITA, NAOKO KUZUMAKI, MICHIKO NARITA, TSUTOMU SUZUKI
晴山菜菜、成田年、葛巻直子、成田道子、鈴木勉
星薬大・薬・薬品毒性

一般口頭発表③　統合失調症・不安・うつ病

2006年9月15日（金）　16：00～17：45　E会場
座長：塩江邦彦（山梨大学医学部精神神経医学講座）
森信繁（広島大学大学院医歯薬学総合研究科）

O-013 **Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression**

KYOKO KUBOTA[1], KIYOSHI INOUE[1], RYOTA HASHIMOTO[2,3,4], HIROSHI KUNUGI[4], OSAMU SAITO[5], ASAKO KOSUGA[6], MASAHIKO TATSUMI[6], KUNITOSHI KAMIZIMA[6], MASAYA TOHYAMA[1]
窪田杏子[1]、井上浄[1]、橋本亮太[2,3,4]、功刀浩[4]、斉藤治[5]、小菅麻子[6]、巽雅彦[6]、上島国利[6]、遠山正彌[1]
[1]大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学、[2]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[3]大阪大学大学院医学系研究科精神医学、[4]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[5]国立精神・神経センター武蔵病院精神科、[6]昭和大学医学部精神医学

O-014 **Regulation of adult neurogenesis by traumatic experiences in mice**

KEISUKE TAMAKI[1], MASAKI FUKUI[1], KOHEI YOSHIDA[1], SAYAKA MAEDA[1], MASAKI KAMAKURA[2], KIYOFUMI YAMADA[3], YUKIO YONEDA[1]
玉置啓祐[1]、福井正樹[1]、吉田浩平[1]、前田紗弥香[1]、鎌倉昌樹[2]、山田清文[3]、米田幸雄[1]
[1]金沢大院・薬・薬物学、[2]富山県立大・工・機能性食品工学、[3]金沢大院・薬・薬物治療学

O-015 **Basal nucleus of amygdala plays essential role in expression of conditioned fear stress**

TAKESHI IZUMI[1,2], Shinmin Weng[1], Takeshi Inoue[1], Akiko Kato[1], Shin Nakagawa[1], Yamaguchi Taku[2], Machiko Matsumoto[2], Mitsuhiro Yoshioka[2], Tsukasa Koyama[1]
泉剛[1,2]、翁史旻[1]、井上猛[1]、加藤亜紀子[1]、中川伸[1]、山口拓[2]、松本真知子[2]、吉岡充弘[2]、小山司[1]
[1]北大院・医・精神医学、[2]北大院・医・神経薬理

O-016 **Aripiprazole's receptor-reserve dependent antagonist properties at human dopamine D2 receptors**

YOSHIHIRO TADORI[1], Robert D McQuade[2], Tsuyoshi Hirose[1], Hisashi Kitagawa[1], Arlene Stark[3], Tetsuro Kikuchi[1]
田鳥祥宏[1]、マックエードロバート[2]、廣瀬毅[1]、北川久[1]、スタークアーリーン[3]、菊地哲朗[1]
[1]大塚製薬株式会社　探索第二研究所、[2]大塚アメリカ製薬会社、[3]ブリストル・マイヤーズ　スクイブ　カンパニー

O-017 **Lack of combination effect by antipsychotics and fluvoxamine on ACh release in rat prefrontal cortex**

YUKIO AGO[1], MAIKO SATO[1], SHIGEO NAKAMURA[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]
吾郷由希夫[1]、佐藤真衣子[1]、中村茂生[1]、馬場明道[2]、松田敏夫[1,3]
[1]大阪大学大学院 薬学研究科 複合薬物動態学分野、[2]大阪大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野、[3]大阪大学医学系研究科 子どものこころの発達研究センター 動物モデル解析部門

O-018 **Factors producing a menopausal depressive-like state in mice following ovariectomy**

NAOKO BEKKU, HIROYUKI YOSHIMURA, HIROAKI ARAKI
別宮直子、吉村裕之、荒木博陽
愛媛大学大学院医学系研究科

O-024 **Chronic variable stress caused sensitization of the acoustic startle to footshock**

SHIGETO KANAI[1], DAISUKE TANAKA[1], TAKUJI HISHINUMA[1], SACHIKO MATSUI[1], HIDEAKI NAGASHIMA[2], YASUO SASUGA[1], MIHO NAKANO[1], ATSUSHI MISONO[1], KENICHI OSADA[1], MIKIO ASAKURA[1]
金井重人[1]、田中大輔[1]、菱沼拓児[1]、松井佐知子[1]、長島秀明[2]、貴家康男[1]、中野三穂[1]、御園生篤志[1]、長田賢一[1]、朝倉幹雄[1]
[1]聖マリアンナ医科大学神経精神科、[2]ながしまメンタルクリニック

一般口頭発表④　神経細胞死・アポトーシス

2006年9月15日（金）　17：50～19：05　E会場

座長：片山泰一（浜松医科大学・解剖学教室）
那波宏之（新潟大学脳研究所分子神経生物学分野）

O-019 **The NF-kappaB pathway plays a role in cell death in a Parkinson disease cell model**

YUJI TANAKA[1], Yukitaka Morita[1], Tatsuya Kotaka[1], Wanli Smith[2], Simone Engelender[5], Seishi Terada[1], Kyohei Otani[1], Hiroshi Ujike[1], Shigetoshi Kuroda[1], Christopher Ross[2,3,4]
田中有史[1]、森田幸孝[1]、小高辰也[1]、スミスウォンリ[2]、エンゲレンダーシモン[5]、寺田整司[1]、大谷恭平[1]、氏家寛[1]、黒田重利[1]、ロスクリストファー[2,3,4]
[1]岡山大学・精神科神経科、[2]ジョンズホプキンス大学医学部　精神科、[3]ジョンズホプキンス大学医学部　神経内科、[4]ジョンズホプキンス大学医学部　神経科学、[5]テクニオンイスラエル工科大学　薬理学

O-020 **Polyglutamine protein monomer gains cytotoxicity via a conformational transition to a β-sheet**

YOSHITAKA NAGAI[1], TAKSHI INUI[2], H. AKIKO POPIEL[1], NOBUHIRO FUJIKAKE[1], YUJI GOTO[3], HIRONOBU NAIKI[4], TATSUSHI TODA[1]
永井義隆[1]、乾隆[2]、ポピエルヘレナ明子[1]、藤掛伸宏[1]、後藤祐児[3]、内木宏延[4]、戸田達史[1]
[1]大阪大院・医・臨床遺伝、[2]三重短大・生活科学・栄養、[3]大阪大・蛋白研・構造形成、[4]福井大・医・2病理

O-021 **A novel ER molecular chaperone inducible compound, BIX, suppresses neuronal death from ER stress.**

SOSHI KANEMOTO[1,2], Hideaki Hara[3], Takashi Kudo[4], Kazunori Imaizumi[1]
金本聡自[1,2]、原英彰[3]、工藤喬[4]、今泉和則[1]
[1]宮崎大学　医学部　解剖学講座　分子細胞生物学分野、[2]奈良先端科学技術大学院大学　バイオサイエンス研究科　細胞構造学講座、[3]岐阜薬科大　生体機能分子学講座、[4]大阪大学大学院　医学系研究科　精神医学講座

O-022 **Activity dependent regulation of the BRINP family proteins**

MAKOTO MOTOMIYA[1,2], MIWAKO KOBAYASHI[1], NORIMASA IWASAKI[2], AKIO MINAMI[2], ICHIRO MATSUOKA[1,3]
本宮真[1,2]、小林三和子[1]、岩崎倫政[2]、三浪明男[2]、松岡一郎[1,3]
[1]北海道大学　創成科学共同研究機構　流動部門　生命系、[2]北海道大学院・医・整形外科、[3]北海道大学大学院　薬学研究科

O-023 **Involvement of Kallikrein-kinin system in the injury observed after focal cerebral ischemia**

MANABU IKEUCHI, Yuri Ikeda-Matsuo, Yasuharu Sasaki
池内学、池田-松尾由理、佐々木泰治
北里大学大学院薬学研究科薬理学教室

一般口頭発表⑤　痛覚

2006年9月15日（金）　16：00～17：15　F会場
座長：岡野栄之（慶應義塾大学医学部生理学医学研究科）
仙波恵美子（和歌山県立医科大学・第二解剖）

O-025 **Noradrenergic transmission within the BNST contributes to the negative affective component of pain**

MASABUMI MINAMI[1], SATOSHI DEYAMA[1,2], NAOMI AKIYAMA[1], MIKIE HIRATA[1], TAKAYUKI NAKAGAWA[2], SHUJI KANEKO[2]
南雅文[1]、出山諭司[1,2]、秋山直美[1]、平田美紀枝[1]、中川貴之[2]、金子周司[2]
[1]北海道大院・薬・薬理、[2]京都大院・薬・生体機能解析

O-026 **Nicotine has an antinociceptive effect on tibial nerve transection-induced mechanical allodynia**

JOYNAL ABDIN[1], NORIMITSU MORIOKA[1], KATSUYA MORITA[1], TOMOYA KITAYAMA[1], SHIGEO KITAYAMA[2], TOSHIKATSU NAKAJIMA[3], TOSHIHIRO DOHI[1]
アブディンジョイナル[1]、森岡徳光[1]、森田克也[1]、北山友也[1]、北山滋雄[2]、中嶋敏勝[3]、土肥敏博[1]
[1]広島大学大学院医歯薬学総合研究科歯科薬理学、[2]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科薬理学、[3]畿央大学健康科学部理学療法科

O-027 **Acute administration of clozapine increases blood glucose and plasma ghrelin in rats**

MARI MURASHITA[1], ICHIRO KUSUMI[1], HIROSHI HOSODA[2], KENJI KANGAWA[2], TSUKASA KOYAMA[1]
村下真理[1]、久住一郎[1]、細田洋司[2]、寒川賢治[2]、小山司[1]
[1]北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学分野、[2]国立循環器病センター研究所 生化学部

O-028 **Studies on pain control system (Rept. 60): Involvement of PDGF-JAK/STAT pathway in neuropathic pain**

HIROYUKI NOZAKI, MINORU NARITA, KAN MIYOSHI, MICHIKO NARITA, TSUTOMU SUZUKI
野崎博之、成田年、三好歓、成田道子、鈴木勉
星薬大・薬・薬品毒性

O-029 **Studies on pain control system (Rept. 61): Changes in GABAergic system by pain-related astrogliosis**

KANA NANJO, MINORU NARITA, MICHIKO NARITA, NAOKO KUZUMAKI, KEIICHI NIIKURA, TSUTOMU SUZUKI
南條加奈、成田年、成田道子、葛巻直子、新倉慶一、鈴木勉
星薬大・薬・薬品毒性

一般口頭発表⑥　サイトカイン・神経栄養因子

2006年9月15日（金）　17：20～19：05　F会場

座長：橋本謙二（千葉大学大学院医学研究院精神医学）

古川昭栄（岐阜薬科大学分子生物学）

O-030　Robust stimulation of TrkB induces long-lasting activity-dependent BDNF mRNA expression in culture

MASAAKI TSUDA, Makoto Yasuda, Mamoru Fukuchi, Akiko Tabuchi
津田正明、安田誠、福地守、田渕 明子
富山大院・薬・分子神経生物

O-031　Developmental regulation of the SRF co-activator MAL in brain and the role for dendritic morphology

AKIKO TABUCHI[1], Jun Shiota[1], Mitsuru Ishikawa[1], Hiroyuki Sakagami[2], Masaaki Tsuda[1]
田渕明子[1]、塩田惇[1]、石川充[1]、阪上洋行[2]、津田正明[1]
[1]富山大院・医学薬学研究部・分子神経生物学、[2]東北大院・医・細胞組織

O-032　Neurotrophin-3 increases cortical progenitor cells during laminar formation.

MASANARI OTSUKA, Hidehumi Fukumitsu, Shoei Furukawa
大塚正成、福光秀文、古川昭栄
岐阜薬科大学分子生物学教室

O-033　Nuclear DISC1 modulates ATF4/CREB-2-mediated transcriptional repression in a cAMP dependent manner

NAOYA SAWAMURA[1], Masahiro Fujimuro[2], Takako Sawamura-Yamamoto[1], Lauren Makuch[4], Atsushi Kamiya[1], Tsonwin Hai[3], Akira Sawa[1,4]
澤村直哉[1]、藤室雅弘[2]、澤村貴子[1]、マクックローレン[4]、神谷拝[1]、ハイツォンイン[3]、澤明[1,4]
[1]ジョンズホプキンス大学医学部精神医学部門、[2]北大院・薬・生化学、[3]オハイオ州立大学分子・細胞生化学部門、[4]ジョンズホプキンス大学医学部神経科学部門

O-034　Rasagiline, a neuroptorective drug candidate, increases neurotrophic factors in vitro and in vivo

WAKAKO MARUYAMA[1], ATSUMI NITTA[2], MAKOTO NAOI[3]
丸山和佳子[1]、新田淳美[2]、直井信[3]
[1]国立長寿医療セ　研究所　老年病、[2]名古屋大学大学院医学研究科　付属病院薬剤部、[3]財団法人岐阜国際バイオ研究所　脳科学研究部門

O-035　Trial of social behavior tests in ordinal house mice

TAKU KIN[1], Kousyou Ryu[1], Minako Hashii[1], Sigeru Yokoyama[1], Keita Koizumi[2], OlgaLeonidovna Lopatina[1], MohammadSaharul Islam[1], Haruhiro Higashida[1]
金鐸[1]、劉鴻翔[1]、橋井美奈子[1]、横山茂[1]、小泉恵太[2]、ロパティナオルガレオニドブナ[1]、イスラムモハマドシャハルル[1]、東田陽博[1]
[1]金沢大院・医・脳細胞遺伝子学、[2]金沢大学学際科学実験センター

O-036　Role of hippocampal group I metabotropic glutamate receptors on radial maze performance in rats

AZUSA MIKAMI, TAKAYOSHI MASUOKA, MASA YASUDA, CHIAKI KAMEI
三上梓、益岡尚由、安田真沙、亀井千晃
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬効解析学

一般口頭発表⑦　中枢刺激薬・依存性薬物

2006年9月15日（金）　16：00～17：15　G会場

座長：成田年（星薬科大学）

油井邦雄（関西国際大学）

O-037　Reduction of hippocampal AKT caused by chronic psychostimulant administration in irradiated rats

HIDEO MATSUZAKI[1,2], YASUHIDE IWATA[2], TOMOYASU WAKUDA[2], TAKASHI WATANABE[2], KATSUAKI SUZUKI[2], NORI TAKEI[2,3], MASAYA TOHYAMA[1], NORIO MORI[2,3]

松崎秀夫[1,2]、岩田泰秀[2]、和久田智靖[2]、渡部崇[2]、鈴木勝昭[2]、武井教使[2,3]、遠山正彌[1]、森則夫[2,3]

[1]阪大院・医・子どものこころの発達研究センター、[2]浜松医大・医・精神、[3]浜松医大・医・子どものこころの発達研究センター

O-038　Noradrenargic hyperactivity and increased dopamine release in susceptability to flashbacks

KUNIO YUI[1,2,3], SHIGENORI IKEMOTO[4]

油井邦雄[1,2,3]、池本卯典[4]

[1]関西国際大学人間学部、[2]神戸大学大学院医学系研究科精神神経科学分野、[3]北斗会　さわ病院、[4]日本獣医生命科学大学

O-039　Effects of some antiepileptics on visual evoked potential in the lateral geniculate-kindled rat

TAKASHI ISHIKAWA, JUN AGO, NAOTAKA MATSUMOTO, CHIAKI KAMEI

石川崇、吾郷淳、松本尚隆、亀井千晃

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬効解析学

O-040　Role of coniditioning timing in induction of cocaine place preference in rats

NAOYUKI HIRONAKA, NOBUAKI TAKAHASHI, MICHIO ITASAKA, YUJI TAKANO, TOMOKO TANAKA, MIWAKO KOIZUMI

廣中直行、高橋伸彰、板坂典郎、高野祐治、田中智子、小泉美和子

科学技術振興機構・ERATO・下條潜在脳機能プロジェクト

O-041　Effect of gabapentin on sleep-wake cycle in rats.

YASUHIRO TAKEDA[1], SHIN TOKUNAGA[1], ASAE OHMORI[1], MASAHIRO HIRASE[1], KATSUO TOIDE[2], CHIAKI KAMEI[1]

武田康宏[1]、徳永紳[1]、大森麻江[1]、平瀬正洋[1]、砥出勝雄[2]、亀井千晃[1]

[1]岡山大院・医歯薬総合・薬効解析、[2]ファイザー・中央研・生物科学第一研究部

一般口頭発表⑧　神経伝達物質・神経修飾物質

2006年9月15日（金）　17：20～19：05　G会場

座長：窪田孝（金沢医科大学精神神経科学教室）

額田敏秀（東京都精神医学総合研究所）

O-042　Cell Biological Characterization of a Multi-Domain Adaptor Protein, Vinexin, in Neurons

KOH-ICHI NAGATA[1], HIDENORI ITO[1], IKUKO IWAMOTO[1], KOUSUKE MIZUTANI[2,3], RIKA MORISHITA[1], TAKASHI DEGUCHI[2], YOSHINORI NOZAWA[3], TOMIKO ASANO[1]

永田浩一[1]、伊東秀記[1]、岩本郁子[1]、水谷晃輔[2,3]、森下理香[1]、出口隆[2]、野澤義則[3]、浅野富子[1]

[1]愛知県コロニー研・神経制御、[2]岐阜大学院・医・泌尿器、[3]岐阜国際バイオ研

O-043 **Translational control of γ-secretase activity by GCN2/eIF2α/ATF4 pathway**

TOSHIYUKI NAKAGAWA, TERUHIKO MITSUDA, YOSHIKA HAYAKAWA, MASANORI ITOH
中川敏幸、光田輝彦、早川佳芳、伊藤正徳
岐阜大院・医・神経生物

O-044 **Phosphorylation of $GABA_B$ receptor subunits by 5'-AMP-activated protein kinase and its regulation**

NOBUYUKI KURAMOTO[1,2], Lan Huang[3], Zsolt Horvath[2], Benjamin Fairfax[4], Megan Wilkins[4], Trevor Smart[4], Edward Cooper[2], Stephen Moss[2], Kiyokazu Ogita[1]
倉本展行[1,2]、ファンラン[3]、ハーバスゾート[2]、フェアファクスベンジャミン[4]、ウィルキンスメガン[4]、スマートトレバー[4]、クーパーエドワード[2]、モスステファン[2]、荻田喜代一[1]
[1]摂南大学薬学部　薬理学研究室、[2]ペンシルバニア大学　神経科学・神経学研究室、[3]カリフォルニア大学生理学・生物物理学研究室、[4]ロンドン大学　薬理学研究室

O-045 **Alteration of pteridine levels in homozygous mutant mice for the sepiapterin reductase gene**

CHISATO TAKAZAWA[1], HIROSHI ICHINOSE[1], KENGO FUJIMOTO[2], SETSUKO KATOH[2]
高澤千智[1]、一瀬宏[1]、藤本健吾[2]、加藤節子[2]
[1]東京工業大学大学院生命理工学研究科、[2]明海大学歯学部口腔生化学講座

O-046 **The role of CaMKII in neuronal functions revealed by inactivated knock-in mouse**

YOKO YAMAGATA[1,2], Hiroyuki Sakagami[3], Keiji Imoto[1,2], Kunihiko Obata[4], Keizo Takao[5], Tsuyoshi Miyakawa[5], Yuchio Yanagawa[6]
山肩葉子[1,2]、阪上洋行[3]、井本敬二[1,2]、小幡邦彦[4]、高雄啓三[5]、宮川剛[5]、柳川右千夫[6]
[1]生理研、[2]総研大、[3]東北大、[4]理研、[5]京大、[6]群大

O-047 **Topology model for the high-affinity choline transporter by site-directed chemical labeling**

YUJI KUBO, Haruhiko Yamada, Takashi Okuda, Tatsuya Haga
久保祐二、山田治彦、奥田隆志、芳賀達也
学習院大学理学部生命分子科学研究所

O-048 **Regulation of BACE1 function by reticulon 3 and reticulon 4-B/C**

WATARU ARAKI[1], Kiyoko Murayama[1], Hideaki Kume[1], Haruhiko Akiyama[2], Fuyuki Kametani[2]
荒木亘[1]、村山紀代子[1]、久米秀明[1]、秋山治彦[2]、亀谷富由樹[2]
[1]国立精神・神経センター神経研究所、[2]東京都精神医学総合研究所

統合失調症・基礎・抗精神病薬

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：堀口淳（島根大学医学部精神医学）

P1-B-001 Effect of atypical antipsychotics on the production of cytokines, NO and ROS by activated microglia

活性化ミクログリアからの炎症性サイトカイン、及びラジカルの産生への非定型抗精神病薬の影響

TAKAHIRO KATO[1], SADAYUKI HASHIOKA[1], AKIRA MONJI[1], KEIJI YASUKAWA[2], SHIGENOBU KANBA[1]

加藤隆弘[1]、橋岡禎征[1]、門司晃[1]、安川圭司[2]、神庭重信[1]

[1]九州大学院・医・精神病態、[2]九州大学院・薬・創薬科学

P1-B-002 Antipsychotic drug aripiprazole upregulates Bcl-2 mRNA in rat hippocampas

Aripiprazole 投与ラット脳における apoptosis 関連 cytokine mRNA 発現量の変化

HIROKI KIKUYAMA[1,2], Yasushi Yoshida[1], Tadahito Hanaoka[1], Hiroshi Yoneda[1,2]

菊山裕貴[1,2]、吉田祥[1]、花岡忠人[1]、米田博[1,2]

[1]大阪医科大学神経精神医学教室、[2]大阪精神医学研究所新阿武山病院

P1-B-003 Atypical antipsychotics improves MK-801-induced cognitive deficits in the object recognition test

Novel Object Recognition Test における MK-801 誘発認知機能障害に対する抗精神病薬の作用

JUNICHI KARASAWA, Shigeyuki Chaki

唐沢淳一、茶木茂之

大正製薬（株）・医薬研究所・創薬薬理

P1-B-004 Analysis of Bodyweight change in risperidone-injected rats

リスペリドン投与ラットの体重変化に対する検討

MIYUKI OTA[1], KEIJI MORI[2], AKIRA NAKASHIMA[2], YOKO KANEKO[2], GORO TAKAMI[2,3], AKIRA OTA[2]

太田深雪[1]、森啓至[2]、中島昭[2]、金子葉子[2]、高見悟郎[2,3]、太田明[2]

[1]公立陶生病院神経精神科、[2]藤田保健衛生大学医学部第1生理学講座、[3]杁ヶ池メンタルクリニック

P1-B-005 Alterations in ubiquilin in the postmortem prefrontal cortex of subjects with schizophrenia.

統合失調症の前頭前野における ubiquilin の検討

MASANORI ISHIKAWA, KATSUYOSHI MIZUKAMI, TAKASHI ASADA

石川正憲、水上勝義、朝田隆

筑波大学臨床医学系精神医学

P1-B-006 Mechanism of neuroprotection by antipsychotics

抗精神病薬による神経保護作用の機序

SHIGEKI KUROSAWA, Tomoyuki Imai, Wataru Ukai, Takao Ishii, Takafumi Ono, Toshihiro Yoshinaga, Satoshi Saito, Eri Hashimoto, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito

黒澤茂樹、今井智之、鵜飼渉、石井貴男、小野貴文、吉永敏弘、斉藤諭、橋本恵理、池田官司、齋藤利和

札幌医科大学神経精神医学講座

統合失調症・神経化学

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：森則夫（浜松医科大学 精神神経医学教室）

P1-B-007 Changes in calcium binding protein-positive neurons in the prefrontal cortex in mental disorders
精神疾患における前頭前野でのカルシウム結合蛋白発現ニューロンの変化

TSUTOMU SAKAI[1,2], AKIHIKO OSHIMA[1], YOICHI NAKAZATO[3], HARUHIKO AKIYAMA[2], KENZI IKEDA[4], MASAHIKO MIKUNI[1]
酒井努[1,2]、大嶋明彦[1]、中里洋一[3]、秋山治彦[2]、池田研二[4]、三國雅彦[1]
[1]群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学、[2]東京都精神医学総合研究所、[3]群馬大学大学院医学系研究科 病態病理学、[4]慈圭精神医学研究所

P1-B-008 Assessment of Fos activation in mice under-expressing the NR1 NMDA receptor subunit
NMDA受容体NR1サブユニットノックダウンマウスにおけるFos発現

KEN INADA[1], Hidehiro Oshibuchi[1], Jun Ishigooka[1], Duncan Gary[2]
稲田健[1]、押淵英弘[1]、石郷岡純[1]、ゲーリーダンカン[2]
[1]東京女子医科大学医学部精神医学、[2]ノースカロライナ大学精神科

P1-B-009 Immunoblottings of PCNA in the post mortem prefrontal cortex of schizophrenia
統合失調症死後脳前頭前野における Proliferation cell nuclear antigen (PCNA) の検討

MASAAKI FUKUTAKE[1], MASAYA YANAGI[1], NOBORU KITAMURA[2], TAKESHI HASHIMOTO[3], KENTAROU MOURI[1], OSAMU SHIRAKAWA[1], KIYOSHI MAEDA[1]
福武将映[1]、柳雅也[1]、北村登[2]、橋本健志[3]、毛利健太郎[1]、白川治[1]、前田潔[1]
[1]神戸大院・医・精神神経、[2]神戸市立中央市民病院 精神神経科、[3]神戸大学医学部保健学科

P1-B-010 RGS2 immunoreactivity was altered in schizophrenia
統合失調症における RGS2 タンパク定量

NAOKI NISHIGUCHI[1], Huxing Cui[1], Osamu Shirakawa[1], Noboru Kitamura[2], Masaya Yanagi[1], Masaaki Fukutake[1], Kentarou Mouri[1], Kiyoshi Maeda[1]
西口直希[1]、崔虎星[1]、白川治[1]、北村登[2]、柳雅也[1]、福武将映[1]、毛利健太朗[1]、前田潔[1]
[1]神戸大院・医・精神神経、[2]神戸市立中央市民病院精神神経科

P1-B-011 DARPP-32 immunohistochemistry in schizophrenic postmortem brain
統合失調症死後脳における DARPP-32 の免疫組織化学的検討

YASUTO KUNII[1,2], QIAOHUI YANG[1], AKIRA WADA[1], KEIKO IKEMOTO[1], Sin-ichi NIWA[1]
國井泰人[1,2]、楊巧会[1]、和田明[1]、池本桂子[1]、丹羽真一[1]
[1]福島県立医科大学医学部神経精神医学講座、[2]福島県立医科大学医学部病理学第二講座

P1-B-012 Startle response and its prepulse inhibition are associated with memory and executive functions
音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する

HIROSHI KUNUGI[1], Hiroko Noguchi[1], Yohei Okamoto[2], Hiroko Yanagisawa[2], Miho Tanaka[3], Hiroaki Hori[1], Ryota Hashimoto[1,4,5], Naoyuki Hironaka[2,6]
功刀浩[1]、野口広子[1]、岡本洋平[2]、柳沢洋子[2]、田中美穂[3]、堀弘明[1]、橋本亮太[1,4,5]、廣中直行[2,6]
[1]国立精神・神経セ・神経研究所・疾病三部、[2]専修大・心理、[3]帝京大院・臨床心理、[4]阪大院・医・精神
[5]阪大院・医・子どものこころの分子統御機構、[6]科学技術振興機構下條潜在脳機能プロジェクト

統合失調症・基礎・遺伝子解析（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール

座長：南光進一郎（帝京大学医学部精神神経科学）

P1-B-013 No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia
脳由来神経栄養因子（BDNF）遺伝子と統合失調症との関連研究

YUICHIRO WATANABE, TATSUYUKI MURATAKE, NAOSHI KANEKO, AYAKO NUNOKAWA, TOSHIYUKI SOMEYA
渡部雄一郎、村竹辰之、金子尚史、布川綾子、染矢俊幸
新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

P1-B-014 No association between *TNF-α* gene promoter polymorphisms and schizophrenia
腫瘍壊死因子（*TNF-α*）遺伝子のプロモーター多型と統合失調症との関連研究

AYAKO NUNOKAWA, YUICHIRO WATANABE, TATUYUKI MURATAKE, NAOSHI KANEKO, NAOKI FUKUI, YASUSHI NARA, TOSHIYUKI SOMEYA
布川綾子、渡部雄一郎、村竹辰之、金子尚史、福井直樹、奈良康、染矢俊幸
新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

P1-B-015 Involvement of pericentrin in the formation of neuronal primary cilia
神経細胞一次繊毛形成へのpericentrinの関与

KO MIYOSHI, Ikuko Miyazaki, Masato Asanuma
三好耕、宮崎育子、浅沼幹人
岡山大院・医歯薬・脳神経制御・神経情報

P1-B-016 Support for the association between the TNXB locus and schizophrenia in a Japanese population
統合失調症とTNXB遺伝子の関連研究

MAMORU TOCHIGI[1,2], Xuan Zhang[3], Jun Ohashi[3], Hiroyuki Hibino[1], Takeshi Otowa[1], Mark Rogers[1], Tadafumi Kato[2], Yuji Okazaki[4], Nobumasa Kato[1], Katsushi Tokunaga[3], Tsukasa Sasaki[1,5]
栃木衛[1,2]、張萱[3]、大橋順[3]、日比野浩之[1]、音羽健司[1]、MarkRogers[1]、加藤忠史[2]、岡崎祐士[4]、加藤進昌[1]、徳永勝士[3]、佐々木司[1,5]
[1]東京大院・医・精神、[2]理研・脳センター・精神疾患動態、[3]東京大院・医・人類遺伝、[4]三重大・医・精神、[5]東京大・保健センター

P1-B-017 Retroposon screening and identification of gene associated with schizophrenia.
レトロポゾンを用いた統合失調症原因遺伝子の同定

SINICHIRO NANKO, AKIHISA AKAHANE, TAKANORI HATA, HIROKO SEKI, MIKAKO UENO
南光進一郎、赤羽晃寿、秦孝憲、関裕子、上野美華子
帝京大学医学部精神神経科

統合失調症・基礎・遺伝子解析（2）

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：岸本年史（奈良県立医科大学精神医学）

P1-B-018 Association analysis between the hOGG1 gene polymorphism (Ser326Cys) and schizophrenia
hOGG1遺伝子多型（Ser326Cys）と統合失調症の遺伝的関連研究

SHINICHI SAKATA[1], TAKAHIRO SHINKAI[1,3], YUI NAOE[1], HIROKO HORI[1], YUKO FUKUNAKA[1], KENSUKE UTSUNOMIYA[1,4], KAZUKO SHIMIZU[1], CHIMA MATSUMOTO[1,5], OSAMU OHMORI[1,2], JUN NAKAMURA[1]

坂田深一[1]、新開隆弘[1,3]、直江由衣[1]、堀広子[1]、福中優子[1]、宇都宮健輔[1,4]、清水かずこ[1]、松本知万[1,5]、大森治[1,2]、中村純[1]

[1]産業医科大学医学部精神医学教室、[2]若戸病院、[3]下関造船三菱重工健康管理部門、[4]九州労災病院神経精神科教室、[5]日産

P1-B-019 Association study of Par-4 gene and schizophrenia in a Japanese population.
Prostate Apoptosis Response Protein 4 (Par-4)遺伝子と日本人統合失調症の関連解析

TARO KISHI[1], MASASHI IKEDA[1], TATSUYO SUZUKI[1], TSUYOSHI KITAJIMA[1], YOSHIO YAMANOUCHI[1], YOKO KINOSHITA[1], KUNIHIRO KAWASHIMA[1], NORIO OZAKI[2], NAKAO IWATA[1]

岸太郎[1]、池田匡志[1]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、山之内芳雄[1]、木下葉子[1]、川島邦裕[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]

[1]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室、[2]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

P1-B-020 Gene expression analysis of SELENBP1 in blood and brain in schizophrenia
統合失調症患者の血液および脳におけるセレニウム結合タンパクm RNAの発現解析

YUKA YASUDA[1], SACHIE CHIBA[1,2,3], SATOKO HATTORI[3], TETSUO NAKABAYASHI[4], OSAMU SAITOH[4], MASATOSHI TAKEDA[1,5], HIROSHI KUNUGI[3], RYOTA HASHIMOTO[1,3,5]

安田由華[1]、千葉幸恵[1,2,3]、服部聡子[3]、中林哲夫[4]、斉藤治[4]、武田雅俊[1,5]、功刀浩[3]、橋本亮太[1,3,5]

[1]大阪大・院・精神、[2]東京農工大・院・工・生命工、[3]国立精神神経・神経研・疾病三、[4]国立精神神経・武蔵病院、[5]大阪大浜松医大・医・子どものこころ分子統御

P1-B-021 Association of Orexin 1 Receptor 408Iso Variant with Polydipsia-Hyponatremia in Schizophrenia
統合失調症患者における病的多飲の発症とオレキシン1受容体（HCRTR1）遺伝子多型との関係について

YUKO FUKUNAKA[1], TAKAHIRO SHINKAI[1,2], HIROKO HORI[1], CHIMA MATSUMOTO[1,4], KENSUKE UTSUNOMIYA[1,5], SHINITI SAKATA[1], YUI NAOE[1], KAZUKO SHIMIZU[1], OSAMU OHMORI[1,3], JYUN NAKAMURA[1]

福中優子[1]、新開隆弘[1,2]、堀広子[1]、松本知万[1,4]、宇都宮健輔[1,5]、坂田深一[1]、直江由衣[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,3]、中村純[1]

[1]産業医科大学、[2]三菱重工下関造船所、[3]若戸病院、[4]日産自動車健康保険組合、[5]九州労災病院精神科

P1-B-022 Association study of the PPP3CC gene and schizophrenia
統合失調症とPPP3CC遺伝子との関連解析

YASUE HORIUCHI[1,7], Minori Koga[1,7], Tsuyuka Ohtsuki[1,7], Hiroki Ishiguro[1,7], Makoto Arai[2], Kazuhiro Niizato[3], Masanari Itokawa[2,7], Tatsuyuki Muratake[4,7], Toshiyuki Someya[4], Toshiya Inada[5,7], Hiroshi Ujike[6,7], Tadao Arinami[1,7]

堀内泰江[1,7]、古賀農人[1,7]、大槻露華[1,7]、石黒弘毅[1,7]、新井誠[2]、新里和弘[3]、糸川昌成[2,7]、村竹辰之[4,7]、染谷俊幸[4]、稲田俊也[5,7]、氏家寛[6,7]、有波忠雄[1,7]

[1]筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野、[2]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究部門、[3]東京都立松沢病院、[4]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[5]帝京大学附属市原病院、[6]岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学教室、[7]科学技術振興機構 (CREST)

P1-B-023 Attention dysfunction during visual and auditory target detection task in patients of schizophrenia
fMRI を用いた統合失調症における視聴覚ターゲット検出課題時にみられる注意機能異常

TETSUYA MATSUDA[1,2], MASATO MATSUURA[3], TATSUNOBU OHKUBO[2], HIROMI OHKUBO[2], NORIKO KANAKA[1,2], MAI MOTOSHITA[4], EISUKE MATSUSHIMA[4], MASATO TAIRA[5], TAKUYA KOJIMA[1,2,6]
松田哲也[1,2]、松浦雅人[3]、大久保起延[2]、大久保博美[2]、鹿中紀子[1,2]、本下真衣[4]、松島英介[4]、泰羅雅登[5]、小島卓也[1,2,6]
[1]玉川大学学術研究所脳科学研究施設、[2]日本大学・医・精神医学講座、[3]東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学、[4]東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学、[5]日本大学大学院総合科学研究科、[6]大宮厚生病院

統合失調症・臨床・遺伝子解析（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール

座長：定松美幸（滋賀医科大学精神神経医学）

P1-B-024 Genetic and expression study of AKT signaling in schizophrenia
統合失調症患者における AKT シグナル伝達の検討

MASAYUKI IDE[1,2,5], Tetsuo Ohnishi[1], Miyuki Murayama[3], Izuru Matsumoto[4], Kazuo Yamada[1], Yoshimi Iwayama[1], Irena Dedova[4], Tomoko Toyota[1], Takashi Asada[2], Akihiko Takashima[3], Takeo Yoshikawa[1]
井出政行[1,2,5]、大西哲生[1]、村山美由紀[3]、松本出[4]、山田和男[1]、岩山佳美[1]、DedovaIrena[4]、豊田倫子[1]、朝田隆[2]、高島明彦[3]、吉川武男[1]
[1]理研・BSI・分子精神科学、[2]筑波大院・人間総合科学・病態制御医学、[3]理研・BSI・アルツハイマー病[4]シドニー大・医・病理、[5]仁愛会 水海道厚生病院

P1-B-025 A case of mitochondrial encephalomyopathy with schizophrenic psychosis
幻覚妄想状態を呈したミトコンドリア脳筋症の一例

MAIKO KATO, Masayuki Nakamura, Mio Ichiba, Emiko Mizuno, Yutaka Kurano, Mieko Matsuda, Akira Ijichi, Akira Sano
加藤真依子、中村雅之、市場美緒、水野恵三子、倉野裕、松田三恵子、伊地知明、佐野輝
鹿児島大院・医歯・精神機能病学

P1-B-026 Effect of COMT (Val/Met) genotype on prefrontal function in schizophrenia;a multi-channel NIRS study
COMT 遺伝子多型 (Val/Met) の統合失調症の前頭葉機能への影響の検討：多チャンネル NIRS 研究

RYU TAKIZAWA[1], Kiyoto Kasai[1], Mamoru Tochigi[1], Kohei Marumo[1], Yuki Kawakubo[1], Motomu Suga[1], Hidenori Yamasue[1], Masato Fukuda[2], Nobumasa Kato[1], Tsukasa Sasaki[1]
滝沢龍[1]、笠井清登[1]、栃木衛[1]、丸茂浩平[1]、川久保友紀[1]、管心[1]、山末英典[1]、福田正人[2]、加藤進昌[1]、佐々木司[1]
[1]東京大学大学院 医学系研究科 精神医学、[2]群馬大学大学院 医学系研究科 脳神経行動学

P1-B-027 Association study of the ErbB3 gene in Japanese patients with schizophrenia
ErbB3 遺伝子と統合失調症の関連研究

NAOKI FUKUI, YUICHIRO WATANABE, TATSUYUKI MURATAKE, NAOSHI KANEKO, AYAKO NUNOKAWA, HIDEAKI KITAMURA, TOSHIYUKI SOMEYA
福井直樹、渡部雄一郎、村竹辰之、金子尚史、布川綾子、北村秀明、染矢俊幸
新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

P1-B-028 The Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and amygdala and hippocampal volumes

BDNF Val66Met 多型が扁桃体、海馬の体積に及ぼす影響

HIDEYUKI INOUE[1], HIDENORI YAMASUE[1], MAMORU TOCHIGI[1], MOTOMU SUGA[1], TAKANOBU MINATO[1], OSAMU ABE[2], HARUYASU YAMADA[2], SHIGEKI AOKI[2], NOBUMASA KATO[1], KIYOTO KASAI[1], TSUKASA SASAKI[1]

井上秀之[1]、山末英典[1]、栃木衛[1]、管心[1]、湊崇暢[1]、阿部修[2]、山田晴耕[2]、青木茂樹[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]、佐々木司[1]

[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[2]東京大学大学院医学系研究科放射線医学分野

統合失調症・臨床・遺伝子解析（2）

2006年9月14日（木） 17：00～18：00 イベントホール

座長：近藤毅（琉球大学医学部高次機能医科学）

P1-B-029 Genetic variants in dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia, influence cognitive function

統合失調症脆弱性遺伝子であるディスバインジンの遺伝子多型は記憶や知能と関連する

RYOTA HASHIMOTO[1], Hiroko Noguchi[3], Hiroaki Hori[3], Tetsuo Nakabayashi[4], Satoko Hattori[3], Sachie Chiba[2,3], Seiichi Harada[4], Masatoshi Takeda[1,2], Osamu Saitoh[4], Hiroshi KUnugi[3]

橋本亮太[1]、野口広子[3]、堀弘明[3]、中林哲夫[4]、服部聡子[3]、千葉幸恵[2,3]、原田誠一[4]、武田雅俊[1,2]、齋藤治[4]、功刀浩[3]

[1]大阪大院・医・子どものこころの分子統御研究センター、[2]大阪大院・医・精神医学、[3]国立精神・神経セ・神経研究所・疾病三部、[4]国立精神神経セ・武蔵病院

P1-B-030 Association study between Tachykinin receptor 3 (TACR3) gene and schizophrenia

Tachykinin receptor 3（TACR3）を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究

SHINICHI SAITO[1], NAGAHIDE TAKAHASHI[1], NOBUHISA MAENO[1], RYOUKO ISHIHARA[1], KEIZO YOSHIDA[1], TOSHIYA INADA[2], TETSUYA IIDAKA[1], NORIO OZAKI[1]

齋藤真一[1]、高橋長秀[1]、前野信久[1]、石原良子[1]、吉田契造[1]、稲田俊也[2]、飯高哲也[1]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大院・医・精神医学・精神生物学分野、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

P1-B-031 Association study between APH1B gene polymorphisms and bipolar disorder

APH1B 遺伝子と双極性障害の関連研究

NAGAHIDE TAKAHASHI[1], SHINICHI SAITO[1], NOBUHISA MAENO[1], RYOKO ISHIHARA[1], KEIZO YOSHIDA[1], TETSUYA IIDAKA[1], MASASHI IKEDA[1,2], TUYOSHI KITAJIMA[2], TATSUYO SUZUKI[2], YOSHIO YAMANOUCHI[2], YOKO KINOSHITA[2], NAKAO IWATA[2], TOSHIYA INADA[2], NORIO OZAKI[1]

高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、前野信久[1]、石原良子[1]、吉田契造[1]、飯高哲也[1]、池田匡志[1,2]、北島剛司[2]、鈴木竜世[2]、山之内芳雄[2]、木下葉子[2]、岩田仲生[2]、稲田俊也[2]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大院・医・精神医学・精神生物学、[2]藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室、[3]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

P1-B-032 Association study between ErbB3 gene polymorphisms and schizophrenia

ミエリン関連遺伝子、ErbB3 を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究

NOBUHISA MAENO[1], NAGAHIDE TAKAHASHI[1], SHINICHI SAITO[1], RYOKO ISHIHARA[1], KEIZO YOSHIDA[1], TOSHIYA INADA[2], TESTUYA IIDAKA[1], NORIO OZAKI[1]

前野信久[1]、高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、石原良子[1]、吉田契造[1]、稲田俊也[2]、飯高哲也[1]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・精神生物学、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

統合失調症・臨床・画像（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール

座長：地引逸亀（金沢医科大学健康生体医学分野精神神経科学）

P1-B-033 Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia
統合失調症における前部帯状回と社会認知：灰白質・白質・脳溝の形態学的異常

HIRONOBU FUJIWARA[1], CHIHIRO NAMIKI[1], KAZUYUKI HIRAO[1], MAKIKO YAMADA[2], HIDENAO FUKUYAMA[3], TAKUJI HAYASHI[1], TOSHIYA MURAI[1]
藤原広臨[1]、並木千尋[1]、平尾和之[1]、山田真希子[2]、福山秀直[3]、林拓二[1]、村井俊哉[1]
[1]京都大院・医・脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大院・人間環境学研究科認知行動科学講座、[3]京都大院・医・高次脳機能総合センター

P1-B-034 Thalamic nuclei and adhesio interthalamica in schizophrenia: an MRI study
統合失調症における視床核と視床間橋のMRI研究

MITSUAKI SHIMIZU[1], CHIHIRO NAMIKI[1], KAZUYUKI HIRAO[1], HIDENAO FUKUYAMA[2], TAKUJI HAYASHI[1], TOSHIYA MURAI[1]
清水光明[1]、並木千尋[1]、平尾和之[1]、福山秀直[2]、林拓二[1]、村井俊哉[1]
[1]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大学大学院医学研究科高次脳機能センター

P1-B-035 Diffusion tensor tractography based callosal parcellation study on schizophrenia
統合失調症患者の脳梁における、拡散テンソルtractographyによる分割法を用いた解析

JUN MIYATA[1], KAZUYUKI HIRAO[1], CHIHIRO NAMIKI[1,2], HIDENAO FUKUYAMA[2], TSUTOMU OKADA[3], YUKIO MIKI[3], TAKUJI HAYASHI[1], TOSHIYA MURAI[1]
宮田淳[1]、平尾和之[1]、並木千尋[1,2]、福山秀直[2]、岡田務[3]、三木幸雄[3]、林拓二[1]、村井俊哉[1]
[1]京都大院・医・精神医学、[2]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター、[3]京都大院・医・放射線医学（画像診断学、核医学）

P1-B-036 Neuroanatomical correlates of schizophrenia in Broca's area: parcellation of inferior frontal gyrus
統合失調症における思考障害の脳基盤～下前頭回の構造異常の検討～

MOTOMU SUGA[1], hidenori yamasue[1], osamu abe[2], haruyasu yamada[2], shuudou yamazaki[1], tuyoshi araki[1], noriko kudou[1], miki uetuki[1], keiko maeda[1], akira iwanami[3], sigeki aoki[2], nobumasa katou[1], kiyoto kasai[1]
管心[1]、山末英典[1]、阿部修[2]、山田晴耕[2]、山崎修道[1]、荒木剛[1]、工藤紀子[1]、植月美希[1]、前田恵子[1]、岩波明[3]、青木茂樹[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]
[1]東京大学精神医学教室、[2]東京大学放射線医学教室、[3]埼玉医科大学神経精神医学教室

P1-B-037 Anatomical changes of parietal regions in schizophrenia spectrum revealed with MRI-based volumetry
統合失調症圏における頭頂領域の解剖学的変化：MRIによる体積計測

MICHIO SUZUKI[1,4], SHI-YU ZHOU[1,4,5], TSUTOMU TAKAHASHI[1,4], YASUHIRO KAWASAKI[1,4], MIE MATSUI[2,4], HIKARU SETO[3], MASAYOSHI KURACHI[1,4]
鈴木道雄[1,4]、周世イ[1,4,5]、高橋努[1,4]、川崎康弘[1,4]、松井三枝[2,4]、瀬戸光[3]、倉知正佳[1,4]
[1]富山大学医学部精神神経医学、[2]富山大学医学部心理学、[3]富山大学医学部放射線医学、[4]JST CREST、[5]大連医科大学精神科

統合失調症・臨床・認知機能／その他（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール

座長：和田有司（福井大学医学部精神医学）

P1-B-038 The relationship between facial emotion perception and social skill in schizophrenia patients
慢性期統合失調症患者における表情認知機能と社会機能の関連

Ryuji Sekiyama[1], Masao Iwase[1], Takayuki Nakahachi[1], Hidetoshi Takahashi[1], Kiyotake Takahashi[1], Ryu Kurimoto[1], Leonides Canuet[1], Kouji Ikezawa[1], Eiko Honaga[1], Ryouhei Ishii[3,4], Atsuo Sekiyama[3,4], Satoshi Ukai[2], Masatoshi Takeda[1]

関山隆史[1]、岩瀬真生[1]、中鉢貴之[1]、高橋秀俊[1]、高橋清武[1]、栗本龍[1]、カヌエトレオニダス[1]、池澤浩二[1]、補永栄子[1]、石井良平[3,4]、関山敦生[3,4]、鵜飼聡[2]、武田雅俊[1]

[1]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、[2]和歌山大学医学部精神医学教室、[3]徳島大学医学部大学院ストレス制御医学、[4]医療法人松柏会榎坂病院

P1-B-039 Work ability in patients with schizophrenia assessed by push-button task and tree drawing test
ボタン押し課題と樹木画テストで評価した統合失調症患者の作業遂行能力

HIROYUKI INADOMI[1], GORO TANAKA[1], YASUKI KIKUCHI[1], YASUYUKI OHTA[1], HIROKI OZAWA[2]

稲富宏之[1]、田中悟郎[1]、菊池泰樹[1]、太田保之[1]、小澤寛樹[2]

[1]長崎大学医学部保健学科、[2]長崎大院・医・精神病態制御学

P1-B-040 Exploratory eye movements in patients with acute and transient psychotic disorders
急性一過性精神病性障害患者における探索眼球運動

MASAHIKO TSUNODA[1], YUKO HIGUCHI[1], TOMIKI SUMIYOSHI[1], MIE MATSUI[2], MICHIO SUZUKI[1], MASAYOSHI KURACHI[1]

角田雅彦[1]、樋口悠子[1]、住吉太幹[1]、松井三枝[2]、鈴木道雄[1]、倉知正佳[1]

[1]富山大学医学部精神神経医学、[2]富山大学医学部心理学

P1-B-041 Relationship between schizotypal personality questionnaire and cognitive function
統合失調症型人格障害評価尺度（SPQ）と認知機能の関連

HIROKO NOGUCHI, HIROAKI HORI, HIROSHI KUNUGI

野口広子、堀弘明、功刀浩

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部

P1-B-042 Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia
統合失調症における抗精神病薬治療と認知機能の関連

HIROAKI HORI[1,2], HIROKO NOGUCHI[1], RYOTA HASHIMOTO[1,4,5], TETSUO NAKABAYASHI[3], MAYU OMORI[3], SHO TAKAHASHI[3], RYOTARO TSUKUE[3], KIMITAKA ANAMI[3], NAOTSUGU HIRABAYAHSI[3], SEIITI HARADA[3], OSAMU SAITOH[3], MASAO IWASE[4], OSAMI KAJIMOTO[6], MASATOSHI TAKEDA[4], SHIGEO OKABE[2], HIROSHI KUNUGI[1]

堀弘明[1,2]、野口広子[1]、橋本亮太[1,4,5]、中林哲夫[3]、大森まゆ[3]、高橋晶[3]、津久江亮太郎[3]、穴見公隆[3]、平林直次[3]、原田誠一[3]、斎藤治[3]、岩瀬真生[4]、梶本修身[6]、武田雅俊[4]、岡部繁男[2]、功刀浩[1]

[1]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[2]東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生物学教室、[3]国立精神・神経センター武蔵病院、[4]大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室、[5]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門、[6]大阪外国語大学保健センター

気分障害・抗うつ薬

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：中山和彦（東京慈恵会医科大学 精神医学講座）

P1-B-043 Effects of SSRI/SNRI on serum BDNF levels and plasma NOx levels in depressed patients
うつ病患者でのSSRI/SNRIが血中BDNF, NOx濃度におよぼす影響

REIJI YOSHIMURA[1], ATSUKO IKENOUCHI[1], HIKARU HORI[1], YASUSHI NAKATA[2], MASATO TSUTSUI[3], YASUHIDE NAKASHIMA[2], YOBUYUKI YANAGIHARA[3], JUN NAKAMURA[1]
吉村玲児[1]、池ノ内篤子[1]、堀輝[1]、中田靖[2]、筒井正人[3]、中島康秀[2]、柳原延章[3]、中村純[1]
[1]産業医科大学精神医学、[2]産業医科大学第2内科学、[3]産業医科大学薬理学

P1-B-044 Delta9-tetrahydrocannnabinol enhances the immobility time in the forced swimming test in mice
強制水泳試験における大麻成分THCの不動時間延長作用に関する研究

SHOZO CHIDORI[1], Nobuaki Egashira[2], Tomomi Matsuda[2], Emi Kousi[2], Michihiko Matsusita[1], Naoki Uchida[1], Kenichi Mishima[2], Katsunori Iwasaki[2], Mitihiro Fujiwara[2], Ryoji Nisimura[1]
千鳥正三[1]、江頭伸昭[2]、松田智美[2]、合志英美[2]、松下満彦[1]、内田直樹[1]、三島健一[2]、岩崎克典[2]、藤原道弘[2]、西村良二[1]
[1]福岡大学医学部精神医学教室、[2]福岡大学大学院 薬学研究科

P1-B-045 Imipramine reverses the increased MCH level in the hypothalamus in learned helplessness rats
ラット視床下部におけるメラニン凝集ホルモンの発現量と抗うつ作用との関係

SAYOKO SUETAKE-KOGA, TAKAO YOSHIMIZU, AKIE ITO, SHIGEYUKI CHAKI
古閑（末竹）さよ子、吉水孝緒、伊藤晃依、茶木茂之
大正製薬（株）・医薬研究所

P1-B-046 Use of olanzapine in treatment-resistant unipolar depression
治療抵抗性うつ病に対するolanzapineの使用経験

SHUKEN BOKU[1], MASASHI HIROTA[2], HISAKO YOSHIDA[2], HIROSHI HOMMA[2], SHUNJI IWASAKI[2], SHIGEHIRO MATSUBARA[2], TAKESHI INOUE[1], TSUKASA KOYAMA[1]
朴秀賢[1]、廣田正志[2]、吉田尚子[2]、本間裕士[2]、岩崎俊司[2]、松原繁廣[2]、井上猛[1]、小山司[1]
[1]北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学、[2]国立病院機構帯広病院精神科神経科

P1-B-047 Efficacy of Bofu-tsusho-san in the treatment of obese patients with MDI
躁状態における過食が契機となって肥満を呈した双極性感情障害に対し防風通聖散(TJ-62)が著効した2例

SACHIKO KAMODA[1], Shinzo Iwasaki[1], Satoru Shimizu[1], Hideki Kawada[2], Itsuki Jibiki[1]
鴨田佐知子[1]、岩崎真三[1]、清水聰[1]、川田秀樹[2]、地引逸亀[1]
[1]金沢医科大学精神神経科学教室、[2]川田病院

P1-B-048 Phototherapy benefited comorbid obsessive-compulsive disorder and seasonal affective disorder
高照度光療法が著効した強迫性障害と季節性感情障害併存の一例

HITOSHI HIRANO, KOUHEI UEDA, NANAE UMEDA
平野均、植田浩平、梅田奈苗
山口大学大学教育機構保健管理センター

気分障害・遺伝子解析（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：塩入俊樹（新潟大学大学院医歯学総合研究科）

P1-B-049 Methylation analysis of retroposon Alu in bipolar disorder
双極性障害におけるレトロポゾン Alu 挿入のメチル化状態について

MIKAKO UENO, AKIHISA AKAHANE, TAKANORI HATA, HIROKO SEKI, SINICHIRO NANKO
上野美華子、赤羽 晃寿、秦孝憲、関裕子、南光進一郎
帝京大学医学部精神神経科

P1-B-050 Expression analysis of cell adhesion molecules in mood disorders
気分障害における細胞接着分子発現異常の検討

YUSUKE WAKABAYASHI[1], SHUSAKU UCHIDA[1], TOSHIO MATSUBARA[2], HIROMASA FUNATO[1], AYUMI KOBAYASHI[1], AKIRA NISHIDA[1], YOSHIFUMI WATANABE[1]
若林祐介[1]、内田周作[1]、松原敏郎[2]、船戸弘正[1]、古林亜由美[1]、西田朗[1]、渡辺義文[1]
[1]山口大院・医・高次脳機能病態学、[2]山口県立総合医療センター神経科

P1-B-051 Genome-wide expression analysis of postmortem bipolar disorder brains
双極性障害死後脳の系統的遺伝子発現解析

EIJI HATTORI[1], Noriaki Nakatani[1], Tetsuo Ohnishi[1], Brian Dean[2], Yoshimi Iwayama[1], Izuru Matsumoto[3], Tadafumi Kato[4], Noriko Osumi[5,6], Teruhiko Higuchi[7], Shin-ichi Niwa[8], Takeo Yoshikawa[1,6]
服部栄治[1]、中谷紀章[1]、大西哲生[1]、DeanBrian[2]、岩山佳美[1]、松本出[3]、加藤忠史[4]、大隈典子[5,6]、樋口輝彦[7]、丹羽真一[8]、吉川武男[1,6]
[1]理研・BSI・分子精神科学研究チーム、[2]The Rebecca L. Cooper Research Laboratories, Mental Health Research Institute of Victoria、[3]Department of Pathology, The University of Sydney、[4]理研・BSI・精神疾患動態研究チーム、[5]東北大・医・創薬応用医学研究センター・形態形成解析、[6]科学技術振興機構・CREST、[7]国立精神・神経センター・武蔵病院、[8]福島医大・神経精神医学

P1-B-052 Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5)in major depression
うつ病患者の末梢白血球 LIM（PDLIM5）遺伝子発現と遺伝子関連解析

JUNICHI IGA[1], SHUICHI UENO[1], KEN YAMAUCHI[1], SHUSUKE NUMATA[1], SAWAKO KINOUCHI[1], SUMIKO TAYOSHI[1], HONGWEI SONG[1], HIROTAKA TANABE[2], AKIRA SANO[3], TETSURO OHMORI[1]
伊賀淳一[1]、上野修一[1]、山内健[1]、沼田周助[1]、木内佐和子[1]、田吉純子[1]、宋鴻偉[1]、田邉敬貴[2]、佐野輝[3]、大森哲郎[1]
[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部　精神医学分野、[2]愛媛大学医学部神経精神医学、[3]鹿児島大学大学院精神機能病学

P1-B-053 XBP1 as a Signal Transducer from Growth cones to the Nucleus during Neural Development
中枢神経系における XBP1 の生理機能の解析

AKIKO HAYASHI[1], TAKAOKI KASAHARA[1], MIZUHO ISHIWATA[1], MIZUE KAMETANI[1], CHIHIRO KAKIUCHI[1], TEIICHI FURUICHI[2], TADAFUMI KATO[1]
林朗子[1]、笠原和起[1]、石渡みずほ[1]、亀谷瑞枝[1]、垣内千尋[1]、古市貞一[2]、加藤忠史[1]
[1]理化学研究所・脳科学総合研究センター・精神疾患動態研究チーム、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・分子神経形成研究チーム

P1-B-054 Search for the genes regulated by XBP1 in SH-SY5Y cells
SH-SY5Y 細胞を用いた神経細胞における XBP1 の標的遺伝子探索

CHIHIRO KAKIUCHI, MIZUHO ISHIWATA, AKIKO HAYASHI, TADAFUMI KATO
垣内千尋、石渡みずほ、林朗子、加藤忠史
理研・脳セ・精神疾患

気分障害・画像（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール

座長：林拓二（京都大学大学院医学研究科）

P1-B-055 A study of attention function in mood disorders using mismatch field in magnetoencephalography
脳磁図 mismatch 成分による気分障害の注意機能の検討

YUICHI TAKEI[1], Sumie Kumano[1], Yuki Kawakubo[2], Suguru Hattori[1], Toru Uehara[1], Masato Fukuda[1], Kiyoto Kasai[2], Masahiko Mikuni[1]
武井雄一[1]、熊野澄江[1]、川久保友紀[2]、服部卓[1]、上原徹[1]、福田正人[1]、笠井清登[2]、三國雅彦[1]
[1]群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学分野、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学

P1-B-056 Regional cerebral glucose metabolism and association with clinical scales in major depression (PET)
うつ病の各状態における脳糖代謝変化および臨床指標との相関：FDG-PET 研究

TAIGA HOSOKAWA[1], Toshimitsu Momose[2], Nobumasa Kato[1], Kiyoto Kasai[1]
細川大雅[1]、百瀬敏光[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]
[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学、[2]東京大学　医学部　放射線科

P1-B-057 Region-specific neuroprotection against hypoxia by chronic lithium treatment
リチウム慢性投与の低酸素に対する部位特異的な神経保護効果

NAOTO OMATA[1], TETSUHITO MURATA[1], NOBUYUKI MARUOKA[1], YASUHIRO TAKASHIMA[1], YOSHIHARU YONEKURA[2,3], YASUHISA FUJIBAYASHI[2], YUJI WADA[1]
小俣直人[1]、村田哲人[1]、丸岡伸行[1]、高島康浩[1]、米倉義晴[2,3]、藤林靖久[2]、和田有司[1]
[1]福井大学医学部精神医学、[2]福井大学高エネルギー医学研究センター、[3]放射線医学総合研究所

P1-B-058 The Relation Between Hippocampus Volume and Dexamethasone/CRH Test in Depression
うつ病患者における海馬体積とデキサメタゾン・CRH 負荷テストとの関連

TETSUAKI MATSUYAMA[1], Shin Nakagawa[1], Naoki Hashimoto[1], Ichirou Kusumi[1], Satoshi Terae[2], Tsukasa Koyama[1]
松山哲晃[1]、中川伸[1]、橋本直樹[1]、久住一郎[1]、寺江聡[2]、小山司[1]
[1]北海道大学大学院医学研究科精神医学分野、[2]北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野

P1-B-059 Brain metabolic changes associated with the onset of depression and anxiety in cancer patients
がん患者における抑うつ・不安の発現に関する前方視的な PET 研究

KEISUKE TAKAHASHI[1], ITSUROU IDA[2], HIROSHI KUMANO[1], AKIHIKO OSHIMA[1], NAOYA YUUKI[1], MASAKO AIHARA[1], TAKEHIKO MAJIMA[1], KIMIE YONEMURA[1], MASATO FUKUDA[1], NOBORU ORIUCHI[3], MAKOTO AMANUMA[3], KEIGO ENDO[3], HIROSHI MATSUDA[4], MASAHIKO MIKUNI[1]
高橋啓介[1]、井田逸朗[2]、熊野大志[1]、大嶋明彦[1]、結城直也[1]、相原雅子[1]、間島竹彦[1]、米村公江[1]、福田正人[1]、織内昇[3]、天沼誠[3]、遠藤啓吾[3]、松田博史[4]、三國雅彦[1]
[1]群馬大学大学院医学系研究科　脳神経精神行動学分野、[2]国立病院機構　高崎病院、[3]群馬大学大学院医学系研究科　画像核医学分野、[4]埼玉医科大学附属病院核医学診療科

不安・ストレス・薬理（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：穐吉條太郎（大分大学医学部医学部脳・神経機能統御（精神神経医学））

P1-B-060 Impaired extinction and its molecular mechanism in PTSD
ＰＴＳＤにみられる恐怖記憶の消去障害に関する分子生物学的検討

SHIGETO YAMAMOTO, SHIGERU MORINOBU, SHIGETO YAMAWAKI
山本茂人、森信繁、山脇成人
広島大院・医・精神神経医科学

P1-B-061 Involvement of 5-HT1A receptor for inhibition of SSRI and SNRI on marble-burying behavior
マーブル・ベーリング行動に対するＳＳＲＩおよびＳＮＲＩの抑制作用におけるセロトニン１Ａ受容体の関与

MICHIHIKO MATSUSHITA[1], NOBUAKI EGASHIRA[2], RYOKO OKUNO[2], SHOZO CHIDORI[1], NAOKI UCHIDA[1], KENICHI MISHIMA[2], KATSUNORI IWASAKI[2], RYOJI NISHIMURA[1], MICHIHIRO FUJIWARA[2]
松下満彦[1]、江頭伸昭[2]、奥野良子[2]、千鳥正三[1]、内田直樹[1]、三島健一[2]、岩崎克典[2]、西村良二[1]、藤原道弘[2]
[1]福岡大学医学部精神医学教室、[2]福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室

P1-B-062 Role of 5-HT1A receptors in the modulation of stress-induced lactate metabolism in the rat brain
ラット脳内におけるストレス誘発性乳酸代謝に対するセロトニン１Ａ受容体の役割

TAKASHI UEHARA, TOMIKI SUMIYOSHI, TADASU MATSUOKA, HIROKO ITOH, MASAYOSHI KURACHI
上原隆、住吉太幹、松岡理、伊藤博子、倉知正佳
富山大学・医学部・精神神経医学

P1-B-063 Effect of SNRI and SSRI in a diabetic model rat with neuropathic pain
糖尿病モデルラットの神経因性疼痛に対する SNRI、SSRI の疼痛軽減効果

RYUICHIRO TAKEDA[1], TETSUYA IKEDA[2], HIROSHI ABE[1], HIROYUKI HASHIGUCHI[1], TOSHIKAZU NISHIMORI[2], YASUSHI ISHIDA[1]
武田龍一郎[1]、池田哲也[2]、安部博史[1]、橋口浩志[1]、西森利數[2]、石田康[1]
[1]宮崎大学医学部精神医学講座、[2]宮崎大学医学部神経生物学教室

P1-B-064 Effect of Chronic Variable Stress on the Serum Hormone Levels in Animal Models of PTSD in Rats
シャトル箱法による PTSD モデルラットの血中ホルモン動態および慢性変動ストレスによる影響

KUNIO SHIMIZU[1], AKIHITO KIKUCHI[1], MASASHI NIBUYA[2], TOMOKI WAKIZONO[2], GO SUZUKI[2], HIROYUKI TODA[2], TAKESHI HIRAMOTO[3], YASUNARI KANDA[3], YASUHIRO WATANABE[3], YOSHITOMO TAKAHASHI[1], SOICHIRO NOMURA[2]
清水邦夫[1]、菊地章人[1]、丹生谷正史[2]、脇園知宜[2]、鈴木豪[2]、戸田裕之[2]、平本豪志[3]、諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[1]、野村総一郎[2]
[1]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[2]防衛医大・医・精神科学、[3]防衛医大・医・薬理学

P1-B-065 Effect of Social Isolation Stress on PTSD-like Behaviors in Rats using Shuttle Box and Hole Board
隔離飼育ストレスがPTSDモデルラットの行動に与える影響－シャトル箱と自動ホールボードを用いた解析－

TOMOKI WAKIZONO[1], KUNIO SHIMIZU[2], AKIHITO KIKUCHI[2], MASASHI NIBUYA[1], GO SUZUKI[1], HIROYUKI TODA[1], TAKESHI HIRAMOTO[3], YASUNARI KANDA[3], YASUHIRO WATANABE[3], YOSHITOMO TAKAHASHI[2], SOICHIRO NOMURA[1]
脇園知宜[1]、清水邦夫[2]、菊地章人[2]、丹生谷正史[1]、鈴木豪[1]、戸田裕之[1]、平本豪志[3]、諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[2]、野村総一郎[1]
[1]防衛医大・医・精神科学、[2]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[3]防衛医大・医・薬理学

不安・ストレス・強迫性障害・遺伝子解析／精神生理

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：清水徹男（秋田大学医学部神経運動器学）

P1-B-066 An investigation of candidate genes for stress responses in the hippocampus
海馬においてストレス反応に関与する候補遺伝子に関する研究

AKEO KURUMAJI, TAKASHI ITO, SUMIKAZU ISHII, ASAMI UMINO, TORU NISHIKAWA
車地暁生、伊藤卓、石井澄和、海野麻未、西川徹
東京医科歯科大学大学院、精神行動医科学分野

P1-B-067 Circadian Clock-Related Polymorphisms in Panic Disorder
パニック障害と時計関連遺伝子

TAKESHI OTOWA[1,2], MAMORU TOCHIGI[1], TADASHI UMEKAGE[4], TAKASHI EBISAWA[3], NAGISA SUGAYA[5,6], KEN INOUE[5], EIJI YOSHIDA[5], HISASHI TANII[7], YUJI OKAZAKI[7,8], NOBUMASA KATO[1], HISANOBU KAIYA[5], TSUKASA SASAKI[4]
音羽健司[1,2]、栃木衛[1]、梅景正[4]、海老澤尚[3]、菅谷渚[5,6]、井上顕[5]、吉田栄二[5]、谷井久志[7]、岡崎祐士[7,8]、加藤進昌[1]、貝谷久宣[5]、佐々木司[4]
[1]東京大院・精神医学、[2]NTT東日本関東病院精神神経科、[3]東京大院・睡眠障害解析、[4]東京大学保健センター、[5]医療法人和楽会、[6]早稲田大学人間科学部、[7]三重大院・精神医学、[8]都立松沢病院

P1-B-068 Association of serotonin 3 receptor genetic polymorphism with panic disorder
パニック障害とセロトニン3Aレセプター遺伝子多型の関連研究

Asami Sato, Chiharu Abe, Kounosuke Tsuchiyama, Hirotaka Matsuhsita, Yoshihiro Tanaka, Jusen Tsuru, Kensuke Kodama, Hiroaki Hanada, Takeshi Terao, Jotaro Akiyoshi
佐藤亜沙美、安部千春、土山幸之助、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎
大分大学医学部精神神経医学教室

P1-B-069 Auditory fear conditioning increases cell proliferation in the basomedial nucleus of rat amygdala
音依存性恐怖条件付けはラット扁桃体における細胞増殖を亢進させる

TAKATOSHI MORI[1], TAKAHIRO MORIYA[3], KENJI SO[2], HIROKI OZAWA[1], KAZUYUKI SHINOHARA[2]
森貴俊[1]、守屋孝洋[3]、宗謙次[2]、小澤寛樹[1]、篠原一之[2]
[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学、[2]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻生命医科学講座神経機能学分野、[3]東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学分野

P1-B-070 Association of ghrelin genetic polymorphism with panic disorder
パニック障害と Ghrelin 遺伝子多型の関連研究

CHIHARU ABE, ASAMI SATO, Kounosuke Tsuchiyama, Shugo Ichioka, Hirotaka Matsushita, Yoshihiro Tanaka, Jyusen Tsuru, Kensuke Kodama, Hiroaki Hanada, Takeshi Terao, Jotaro Akiyoshi
安部千春、佐藤亜沙美、土山幸之助、市岡宗悟、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎
大分大学医学部精神神経医学教室

P1-B-071 Relationships between social anxiety and unconscious emotional responses to facial expressions
社会不安とサブリミナル情動反応

TOMOYA TSUNODA[1], Aihide Yoshino [1], Yoshitomo Takahashi[2], Soichiro Nomura[1]
角田智哉[1]、吉野相英[1]、高橋祥友[2]、野村総一郎[1]
[1]防衛医科大学校精神科学講座、[2]防衛医科大学校研究センター行動科学研究部門

不安・ストレス・強迫性障害・画像（1）

2006年9月14日（木） 17：15～18：30 イベントホール
座長：笠井清登（東京大学大学院医学系研究科精神神経科）

P1-B-072 Changes in fMRI after remission of Panic Disorder
パニック障害患者の治療前後の脳内 fMRI 変化

HIROAKI HANADA, Jotaro Akiyoshi, Takeshi Terao, Maho Fujiwara
花田浩昭、穐吉條太郎、寺尾岳、藤原真帆
大分大学医学部精神神経医学教室

P1-B-073 The relationship of the frontal brain function with the severity of panic disorder using NIRS
パニック障害患者における認知課題施行時の前頭葉機能と重症度との関連：多チャンネル NIRS による検討

YUKIKA NISHIMURA[1], HISASHI TANII[1], NAOMI KAJIKI[1], KEN INOUE[1], ATSUSHI NISHIDA[1], TAKUYA KAKIMOTO[2], HISANOBU KAIYA[3], YUJI OKAZAKI[1,4]
西村幸香[1]、谷井久志[1]、梶木直美[1]、井上顕[1]、西田淳志[1]、柿本拓也[2]、貝谷久宣[3]、岡崎祐士[1,4]
[1]三重大院・医・精神病態学、[2]三重大・医・医、[3]なごやメンタルクリニック、[4]東京都立松沢病院

P1-B-074 Frontal brain activity during the stroop task using multichannel NIRS
多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーを用いたストループ課題遂行中の脳血液量変化の検討

TAKUYA KAKIMOTO[1], YUKIKA NISHIMURA[2], HISASHI TANII[2], NAOMI KAJIKI[2], ATSUSHI NISHIDA[2], KEN INOUE[2], HISANOBU KAIYA[3], ATSUSHI SATO[4], MASAMI NISHIKAWA[4], HIROAKI KUMANO[4], YUJI OKAZAKI[1,5]
柿本拓也[1]、西村幸香[2]、谷井久志[2]、梶木直美[2]、西田淳志[2]、井上顕[2]、貝谷久宣[3]、佐藤徳[4]、西川將巳[4]、熊野宏昭[4]、岡崎祐士[1,5]
[1]三重大・医・医、[2]三重大院・医・精神病態学、[3]なごやメンタルクリニック、[4]東大院・医・心身医学、[5]東京都立松沢病院

P1-B-075 fMRI in social anxiety disorder
社会不安障害における f M R I 研究

MAHO FUJIWARA, Hiroaki Hanada, Takeshi Terao, Jotaro Akiyoshi
藤原真帆、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎
大分大学医学部精神神経医学教室

P1-B-076 Regional cerebral blood flow in patients with dissociative disorder
解離性障害の局所脳血流
EIJI IKEDA[1,2], KAZUMASA SHIOZAKI[1], NAOYA SUGIYAMA[1], YOSHIO HIRAYASU[1]
池田英二[1,2]、塩崎一昌[1]、杉山直也[1]、平安良雄[1]
[1]横浜市大・医・精神、[2]沼津中央病院

加齢・認知症（1）

2006年9月14日（木） 17：00～18：15 イベントホール
座長：水上勝義（筑波大学大学院人間総合研究科）

P1-B-077 Association between the 5-HT2A receptor genetic variants and risk for dementia of Alzheimer's type.
セロトニン2A受容体遺伝子多型とアルツハイマー型認知症発症との関連研究
HIDEO UENO[1], AKINORI UEKI[1], NORIKO SATOH[1], HIDETAKA SHINJO[1,2], KYOKO GOTO[1], YOSHIO MORITA[1]
植野秀男[1]、植木昭紀[1]、佐藤典子[1]、眞城英孝[1,2]、後藤恭子[1]、守田嘉男[1]
[1]兵庫医科大学精神科神経科学教室、[2]楓こころのホスピタル

P1-B-078 The Val66Met polymorphism of BDNF gene affects age-related white matter integrity disruption
BDNF遺伝子のVal66Met多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する
TAKEYUKI MORI[1,2,3], TAKASHI OHNISHI[1,2], KIYOTAKA NEMOTO[1,2], YOSHIYA MORIGUCHI[1,3], HIROSHI KUNUGI[2], OSAMU SAITOH[4], RYOTA HASHIMOTO[2,5,6], HIROSHI MATSUDA[1,3]
森健之[1,2,3]、大西隆[1,2]、根本清貴[1,2]、守口善也[1,3]、功刀浩[2]、斉藤治[4]、橋本亮太[2,5,6]、松田博史[1,3]
[1]国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部、[2]国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第三部、[3]埼玉医科大学病院 核医学診療科、[4]国立精神・神経センター武蔵病院 精神科、[5]大阪大学医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]大阪大学医学系研究科精神医学教室

P1-B-079 Anxiety and regional cortical metabolism in patients with Alzheimer's disease
アルツハイマー病に伴う不安と局所脳内糖代謝について
HIROSHI HASHIMOTO[1], DAVID SULTZER[2], JOJI KAWABE[3], TOSHIHIRO KAI[4], HISANORI AKIYAMA[1], KOUHEI KATAOKA[1], SHIGEAKI HIGASHIYAMA[5], KOUKI INOUE[1], SUSUMU SHIOMI[3], NOBUO KIRIIKE[1]
橋本博史[1]、SULTZERDAVID[2]、河邉譲治[3]、甲斐利弘[4]、秋山尚徳[1]、片岡浩平[1]、東山滋明[5]、井上幸紀[1]、塩見進[3]、切池信夫[1]
[1]大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学、[2]カリフォルニア大学ロサンゼルス校 精神生物行動科学科、[3]大阪市立大学大学院医学研究科核医学、[4]大阪市立総合医療センター精神神経科、[5]大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学

P1-B-080 Depressive symptoms and hypoperfusion of prefrontal cortex in patients with Alzheimer's disease
e-ZISを用いたアルツハイマー型認知症患者の前頭前野血流低下とうつ症状の関連についての検討
HISANORI AKIYAMA[1], HIROSHI HASHIMOTO[1], JYOUJI KAWABE[2], SHIGEAKI HIGASHIYAMA[3], TOSHIHIRO KAI[4], KOUHEI KATAOKA[1], KOUKI INOUE[1], NOBUO KIRIIKE[1]
秋山尚徳[1]、橋本博史[1]、河辺譲治[2]、東山滋明[3]、甲斐利弘[4]、片岡浩平[1]、井上幸紀[1]、切池信夫[1]
[1]大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学、[2]大阪市立大学大学院医学研究科核医学、[3]大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学、[4]大阪市総合医療センター精神神経科

P1-B-081 Study of elderly people-Atrophy of the hippocampal anterior horn and change of cognitive funcution-

一般高齢者の老化に関する長期縦断疫学研究－海馬前角萎縮と知的機能の経時変化－

YUTAKA KUNITAKE[1], SIGETO YAMADA[2], TETUYA TATEISI[2], ITARU WATANABE[2]

國武裕[1]、山田茂人[2]、立石哲也[2]、渡邊至[2]

[1]肥前精神医療センター、[2]佐賀大学医学部精神医学講座

薬物依存

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール

座長：福居顯二（京都府立医科大学大学院医学研究科）

P1-B-082 Association study between the serotonin 1B receptor gene and methamphetamine psychosis

セロトニン１Ｂ受容体と覚醒剤依存症の関連解析

MAKIKO KISHIMOTO[1], Hiroshi Ujike[1,2], Yuji Tanaka[1], Kyohei Otani[1], Akiko Morio[1], Yuko Okahisa[1], Tatsuya Kotaka[1], Mutsuo Harano[2], Toshiya Inada[2], Mitsuhiko Yamada[2], Tokutarou Komiyama[2], Toru Hori[2], Yoshimoto Sekine[2], Nakao Iwata[2], Ichiro Sora[2], Masaomi Iyo[2], Norio Ozaki[2], Shigetoshi Kuroda[1]

岸本真希子[1]、氏家寛[1,2]、田中有史[1]、大谷恭平[1]、森尾亜希子[1]、岡久裕子[1]、小高辰也[1]、原野睦生[2]、稲田俊也[2]、山田光彦[2]、小宮山徳太郎[2]、堀達[2]、関根吉統[2]、岩田仲生[2]、曽良一郎[2]、伊豫雅臣[2]、尾崎紀夫[2]、黒田重利[1]

[1]岡山大院・医歯薬・精神神経病態、[2]JGIDA(Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse)

P1-B-083 Association study between the NrCAM gene and methamphetamine psychosis

NrCAM 遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究

YUKO OKAHISA[1], HIROSHI UJIKE[1,2], YUJI TANAKA[1], KYOHEI OTANI[1], YUKITAKA MORITA[1], MAKIKO KISHIMOTO[1], AKIKO MORIO[1], TATSUYA KOTAKA[1], TOSHIYA INADA[2], MUTSUO HARANO[2], TOKITARO KOMIYAMA[2], TORU HORI[2], MITSUHIKO YAMADA[2], YOSHIMOTO SEKINE[2], NAKAO IWATA[2], MASAOMI IYO[2], ICHIRO SORA[2], NORIO OZAKI[2], SHIGETOSHI KURODA[1]

岡久祐子[1]、氏家寛[1,2]、田中有史[1]、大谷恭平[1]、森田幸孝[1]、岸本真希子[1]、森尾亜希子[1]、小高辰也[1]、稲田俊也[2]、原野睦生[2]、小宮山徳太郎[2]、堀達[2]、山田光彦[2]、関根吉統[2]、岩田仲生[2]、伊豫雅臣[2]、曽良一郎[2]、尾崎紀夫[2]、黒田重利[1]

[1]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室、[2]JGIDA (Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse)

P1-B-084 Changes in CSF level of DBI on substance dependents during protracted withdrawal syndrome

物質依存症患者の遷延性退薬徴候時とその改善後の髄液中 DBI の濃度変化

TORU HORI[1], TOKUTARO KOMIYAMA[2], MASASHI KATURA[3], SEITARO OHKUMA[3], KOUSUKE KANEMOTO[4]

堀達[1]、小宮山徳太郎[2]、桂昌司[3]、大熊誠太郎[3]、兼本浩祐[4]

[1]国立精神・神経センター武蔵病院精神科、[2]飯田病院、[3]川崎医科大学薬理学教室、[4]愛知医科大学精神科学教室

P1-B-085 Neuroanatomical substrates of methamphetamine psychosis
覚醒剤精神病患者の脳形態異常　海馬・扁桃体体積の予備的検討
LINA ORIKABE[1], HIDENORI YAMASUE[1], RYUJI ISHIDA[2], Yuriko Mozue[2,3], Hideyuki Inoue[1], Youichiro Takayanagi[2,4], Ryousuke Izawa[2], Masanari Itokawa[3], Michio Suzuki[4], Masayoshi Kurachi[4], Nobumasa Kato[1], Yuji Okazaki[2], Takuya Kojima[5], Kiyoto Kasai[1], Yasuhiko Sudo[2]
織壁里名[1]、山末英典[1]、石田竜二[2]、茂末論理子[2,3]、井上秀之[1]、高柳陽一郎[2,4]、伊澤良介[2]、糸川昌成[3]、鈴木道雄[4]、倉知正佳[4]、加藤進昌[1]、岡崎祐士[2]、小島卓也[5]、笠井清登[1]、須藤康彦[2]
[1]東京大院・医・臨床神経精神、[2]東京都立松沢病院、[3]東京都精神医学総合研究所、[4]富山大院・医・臨床神経精神、[5]日本大院・医・臨床神経精神

P1-B-086 Mu-opioid receptor gene polymorphisms and distinct morphine susceptibilitiesin wild mouse strains
野生マウスにおけるモルヒネ感受性系統差の遺伝子メカニズム
YOSHIHIRO SHIGETA[1,2], Shinya Kasai[1], Yukio Takamatsu[1], W Han[1], Youko Hagino[1], Akinori Nishi[3], Tsuyoshi Koide[3], Toshihiko Shiroishi[4], Kouichi Tsunashima[2], Nobumasa Kato[2], Kazutaka Ikeda[1]
繁田悦宏[1,2]、笠井慎也[1]、高松幸雄[1]、韓文華[1]、萩野洋子[1]、西明紀[3]、小出剛[3]、城石俊彦[4]、綱島浩一[2]、加藤進昌[2]、池田和隆[1]
[1]東京都精神医学総合研究所、[2]東京大学大学院医学系研究科臨床神経精神医学、[3]国立遺伝学研究所マウス開発研究室、[4]国立遺伝学研究所哺乳動物遺伝研究室

P1-B-087 Protective effects of *mithramycin* on neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine
覚せい剤投与におけるドパミン神経障害に対する mithramycin の効果
HIROKO HAGIWARA[1], MASAOMI IYO[1], KENJI HASHIMOTO[2]
萩原裕子[1]、伊豫雅臣[1]、橋本謙二[2]
[1]千葉大院・医・精神医学、[2]千葉大学社会精神保健教育研究センター・病態解析研究部門

てんかん・脳波・睡眠・リズム障害

2006年9月14日（木）　17：00～18：30　イベントホール
座長：千葉茂（旭川医科大学精神医学）

P1-B-088 Characterization of seizure-prone phenotype in Pten mutant mice
自発けいれんを呈する Pten mutant mouse における神経生理学的解析
SHIORI OGAWA[1,2], Chang-Hyuk Kwon[3], Luis F. Parada[3], Norio Ozaki[2], Christopher Sinton[1]
小川しおり[1,2]、クォンチャンヒュック[3]、パラダルイス[3]、尾崎紀夫[2]、シントンクリストファー[1]
[1]Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center、[2]名古屋大学大学院医学系研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学講座精神医学分野、[3]Center for Developmental Biology, University of Texas Southwestern Medical Center

P1-B-089 DNA fragmentation without cell loss and neuroneogenesis in the hippocampus of EL mice
てんかんミュータント EL マウス海馬における神経細胞死過程と細胞新生過程の共存
YOSHIYA L. MURASHIMA, JIRO SUZUKI, MITSUNOBU YOSHII
村島善也、鈴木二郎、吉井光信
東京都精神医学総合研究所

P1-B-090 Different SPECT findings before and after Capgras' syndrome in interictal psychosis
カプグラ症候群の出現に伴い、SPECT所見に変化が見られたてんかん精神病の一例について
Hideki Horikawa[1], Akira Monji[1], Masayuki Sasaki[2], Toshiaki Onitsuka[1], Yoko Nitazaka[1], Toshihiko Maekawa[1], Yoji Hirano[1], Shougo Hirano[1], Sadayuki Hashioka[1], Takahiro Kato[1], Ichiro Yoshida[1], Shigenobu Kanba[1]
堀川英喜[1]、門司晃[1]、佐々木雅之[2]、鬼塚俊明[1]、仁田坂洋子[1]、前川敏彦[1]、平野羊嗣[1]、平野昭吾[1]、橋岡禎征[1]、加藤隆弘[1]、吉田一郎[1]、神庭重信[1]
[1]九州大学大学院医学研究院精神神経科学教室、[2]九州大学大学院医学研究院臨床放射線学教室

P1-B-091 Effect of estrogen on *Per2* expression and melatonin secretion in female rats
雌性ラットのメラトニンと *Per2* に及ぼす estrogen の影響
NANAE UMEDA, HITOSHI HIRANO
梅田奈苗、平野均
山口大学・保健管理センター

P1-B-092 Clonazepam changed the amount of activity pattern in a periodic limb movement disorder patient.
周期性四肢運動障害の1例に対し、クロナゼパムが行動量パターンに及ぼした影響
TORU NAKAJIMA, TAKAHIRO ONO, AKIFUMI IKEDA, SHINICHIROU TANAKA, SHINSUKE KITO, HIROSHI YAMADERA, YOSHIHIKO KOGA
中島亨、大野孝浩、池田暁史、田中伸一郎、鬼頭伸輔、山寺博史、古賀良彦
杏林大学医学部精神神経科学教室

P1-B-093 Inhibitory neuron loss in the piriform cortex in a model of temporal lobe epilepsy
側頭葉てんかんモデル動物の梨状皮質における抑制性ニューロンの脱落
MASAYUKI KOBAYASHI[1], Shaoyun Chen[2], Noriaki Koshikawa[1]
小林真之[1]、陳少雲[2]、越川憲明[1]
[1]日本大・歯・薬理、[2]東邦大・医・解剖

その他・精神生理／行動／自殺

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール
座長：奥川学（関西医科大学精神神経科）

P1-B-094 Prefrontal blood volume changes during fearful emotional induction measured with multi-channel NIRS
近赤外線スペクトロスコピーを用いた恐怖表情課題施行時の脳血流変化における男女差の解析
KOHEI MARUMO[1], Ryu Takizawa[1], Yuki Kawakubo[1], Nobumasa Kato[1], Toshiaki Onitsuka[2], Kiyoto Kasai[1]
丸茂浩平[1]、滝沢龍[1]、川久保友紀[1]、加藤進昌[1]、鬼塚俊明[2]、笠井清登[1]
[1]東京大院・医・脳神経医学、[2]九州大院・医・精神病態医学

P1-B-095 Prefrontal Activation during Discriminating the Emotional Faces of the Infants Measured with NIRS
成人が乳児の表情から情動を識別する際の前頭前野の活動
SHOTA NISHITANI, Atsuko Koyama, Kazuyuki Shinohara
西谷正太、幸山敦子、篠原一之
長崎大院・医歯薬学・神経機能学

P1-B-096 Integrated Assessment of Psychic Function of UBOM4 and NIRS
「簡易精神生理テスト」（UBOM4）とNIRSによる統合的精神機能評価の試み
DAISUKE GOTOH[1,2], SOUICHI KOHNO[2], SHIN-ICHI NIWA[1], YOSHIKO YAMAMOTO[1]
後藤大介[1,2]、河野創一[2]、丹羽真一[1]、山本佳子[1]
[1]福島県立医科大学医学部神経精神医学講座、[2]いわき市立常磐病院神経科

P1-B-097 "Kireru" questionnaire : development and valodation
「キレる」尺度の質問紙の作成及びその有効性の検討
YUKAKO MORIGUCHI[1], Hiroki Fukui[2], Toshiya Murai[2], Takuji Hayashi[2], Hidenao Fukuyama[1]
森口由佳子[1]、福井裕輝[2]、村井俊哉[2]、林拓二[2]、福山秀直[1]
[1]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター、[2]京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻脳病態生理学講座

P1-B-098 postmortem immunoreactivity of RGS2 *in suicide victims*
自殺者におけるRGS2タンパク定量
HUXING CUI[1], Naoki Nishiguchi[1], Osamu Shirakawa[1], Masaya Yanagi[1], Masaaki Fuhutake[1], Kaoru Sakurai[3], Noboru Kitamura[4], Hideyuki Nushida[2], Yasuhiro Ueno[2], Yasusi Nagasaki[5], Kiyoshi Maeda[1]
崔虎星[1]、西口直希[1]、白川治[1]、柳雅也[1]、福武将映[1]、桜井薫[3]、北村登[4]、主田英之[2]、上野易弘[2]、長崎靖[5]、前田潔[1]
[1]神戸大院・医・精神神経科、[2]神戸大学・医・法医学、[3]神戸大学・医・ICMR遺伝病統御学、[4]神戸市立中央市民病院精神神経科、[5]兵庫県監察医務室

P1-B-099 The study of the correlation between suicide and environment in Mie Prefecture, Japan
三重県における自殺と環境の関連についての検討
KEN INOUE[1,2,3], HISASHI TANII[1], SHUNTARO ABE[4], MASAYUKI NATA[3], RINTARO ASAHI[3], MAIKO TAKITA[3], FUSAE NISHIMURA[5], YUKIKO KIMURA[5], YUKIKA NISHIMURA[1], ATSUSHI NISHIDA[1], NAOMI KAJIKI[1], CHIKA YOKOYAMA[1], HISANOBU KAIYA[2], YUJI OKAZAKI[6], TATSUSHIGE FUKUNAGA[7]
井上顕[1,2,3]、谷井久志[1]、阿部俊太郎[4]、那谷雅之[3]、朝日林太郎[3]、瀧田麻衣子[3]、西村房枝[5]、木村友伎子[5]、西村幸香[1]、西田淳志[1]、梶木直美[1]、横山知加[1]、貝谷久宣[2]、岡崎祐士[6]、福永龍繁[7]
[1]三重大学大学院医学系研究科神経感覚医学講座精神病態学分野、[2]医療法人和楽会、[3]三重大学大学院医学系研究科環境社会医学講座法医法科学分野、[4]東京慈恵会医科大学法医学講座、[5]金沢大学大学院医学系研究科環境医科学専攻環境社会医学大講座環境生体分子応答学講座、[6]東京都立松沢病院、[7]東京都監察医務院

その他・神経化学

2006年9月14日（木） 17：00～18：30 イベントホール
座長：中村祐（香川医科大学 精神神経教室）

P1-B-100 Lipopolysaccharide down-regulates a glutamine transporter in cultured rat neocortical astrocytes
培養アストロサイトに発現するグルタミントランスポーターのLipopolysaccharideによる負の発現調節
SATOMI KIMURA, MASATO OGURA, CHIE ONISHI, HIDEO TANIURA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA
木村仁美、小椋正人、大西知絵、谷浦秀夫、中道範隆、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物学

P1-B-101 Effect of nicotine on the goal directed behavior of intracranial self-stimulation behavior in rats
脳内自己刺激行動の目標指向行動におけるニコチンの影響

HIDENORI SAGARA[1,2], YOSHIHISA KITAMURA[1,3], TOSHIAKI SENDO[1,2], YUTAKA GOMITA[1,2]
相良英憲[1,2]、北村佳久[1,3]、千堂年昭[1,2]、五味田裕[1,2]
[1]岡山大学医学部・歯学部附属病院・薬剤部、[2]岡山大院・薬・臨床薬剤薬理、[3]岡山大院・薬・医薬管理

P1-B-102 Multipotency of proliferating cells around the cryo-injured lesion in murine cerebral cortex
マウス凍結脳損傷周辺の多能性細胞

TAKAYUKI MANABE, KOUKO TATSUMI, ERI MAKINODAN, AKIO WANAKA
眞部孝幸、辰巳晃子、牧之段恵里、和中明生
奈良県立医科大学医学部第二解剖学教室

P1-B-103 Nuclear translocation of SIRT1 inhibits apoptosis and necrosis through upregulation of MnSOD
SIRT1 の核移行は MnSOD を誘導しアポトーシスとネクローシスを抑制する

YOSHIYUKI HORIO[1], Masaya Tannno[1,2], Jun Sakamoto[1,2], Tetsuji Miura[2], Kazuaki Shimamoto[2]
堀尾嘉幸[1]、丹野雅也[1,2]、坂本淳[1,2]、三浦哲嗣[2]、島本和明[2]
[1]札幌医大・医・薬理、[2]札幌医大・医・2内

P1-B-104 The effect of 5-$HT_{2A/C}$ receptor agonist on food intake and body weight in Zucker fatty rats
セロトニン$_{2A/C}$受容体 agonist 投与による、Zucker fatty rat の摂食、体重への効果

SHINGO NISHIDA[1], TOSHIHIKO YADA[2]
西田慎吾[1]、矢田俊彦[2]
[1]自治医科大学医学部精神医学教室、[2]自治医科大学医学部統合生理学教室

P1-B-105 Impairments in the Dopaminergic System, PPI, Social Behavior and ERK signaling in Midkine (-/-) Mice
ミッドカイン欠損マウスはドパミン神経系およびプレパルス抑制、社会行動、ERK リン酸化の異常を呈する

Eiji Shimizu[1], Shintaro Ohgake[2], Mami Kohno[2], Naoe Okamura[3], Kaori Koike[2], Hiroki Koizumi[2], Daisuke Matsuzawa[2], Ryosuke Miyatake[2], Hiroko Hagiwara[2], Mihisa Fujisaki[4], Hisako Muramatsu[5], Takashi Muramatsu[6], Kenji Hashimoto[4], Masaomi Iyo[2]
清水栄司[1]、大掛真太郎[2]、河野眞美[2]、岡村斉恵[3]、小池香[2]、小泉裕紀[2]、松澤大輔[2]、宮武良輔[2]、萩原裕子[2]、藤崎美久[4]、村松寿子[5]、村松喬[6]、橋本謙二[4]、伊豫雅臣[2]
[1]千葉大学大学院医学研究院神経情報統合生理学、[2]千葉大学大学院医学研究院精神医学、[3]カリフォルニア大学アーバイン校薬理学、[4]千葉大学社会精神保健教育研究センター病態解析研究部門、[5]名古屋大学大学院附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター疾患モデル解析学、[6]愛知学院大学心身科学部健康科学

イオンチャンネル、興奮性膜

P1-N-001 Modulation of the channel activity of NR1/NR2A- and NR1/NR2B-subtype NMDA receptors by SAP102

YASUE YAMADA, MAKOTO INUI
山田康枝、乾誠
山口大院・医・分子薬理

シナプス

P1-N-002 GM1-ganglioside-induced Aβ assembly at neuritic terminals of nerve growth factor-treated PC12 cells

NAOKI YAMAMOTO[1,2], KOHEI YUYAMA[1], KATSUHIKO YANAGISAWA[1]
山本直樹[1,2]、湯山耕平[1]、柳澤勝彦[1]
[1]長寿医療セ・アルツハイマー病、[2]日本学術振興会

P1-N-003 Rho and PLD regulate Na^+ current induced by D_1-like receptor in the ganglion cells of *Aplysia*

SATOSHI KAWASAKI[1], SHINGO KIMURA[1], SHUJI WATANABE[1], REIKO FUJITA[2], KAZUHIKO SASAKI[1]
川崎敏[1]、木村眞吾[1]、渡辺修二[1]、藤田玲子[2]、佐々木和彦[1]
[1]岩手医大・医・第一生理、[2]岩手医大・教養・化学

P1-N-004 GM1 ganglioside accumulation in PC12 cells treated with chloroquine: a cellular model of Aβ assembly

KOHEI YUYAMA, NAOKI YAMAMOTO, KATSUHIKO YANAGISAWA
湯山耕平、山本直樹、柳澤勝彦
長寿医療セ・アルツハイマー病

P1-N-005 Reactive astrogliosis in hippocampus of SNAP-25 mutant mouse

SAORI YAMAMORI[1], OSAMU KATSUMATA[2], SHOHEI YAMASHINA[2], TETSUYA ASAKURA[1], TAKU SATO[3], EIJI SUZUKI[3], SHIGERU WATANABE[3], HITOSHI MIYAOKA[3], SADAHIRO AZUMA[4], MASAKAZU KATAOKA[5], MASAMI TAKAHASHI[1]
山森早織[1]、勝又修[2]、山科正平[2]、朝倉哲也[1]、佐藤拓[3]、鈴木映二[3]、渡辺滋[3]、宮岡等[3]、東貞宏[4]、片岡正和[5]、高橋正身[1]
[1]北里大学医学部代謝蛋白学、[2]北里大学医学部解剖学、[3]北里大学医学部精神科学、[4]北里大学医学部実験動物学、[5]信州大学工学部環境機能工学

シナプス可塑性

P1-N-006 Identification of Purα binding protein to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1

CHE-HUI KUO
郭哲輝
大阪大・院・医・神経薬理

P1-N-007 HPC-1/syntaxin1A knockout mice exhibit autistic-like behavior.

TAKEFUMI KOFUJI[1], TOMONORI FUJIWARA[2], TATSUYA MISHIMA[2], AKIKO WATANABE[3], TAKEO YOSHIKAWA[3], KIMIO AKAGAWA[2]
小藤剛史[1]、藤原智徳[2]、三嶋竜弥[2]、渡辺明子[3]、吉川武男[3]、赤川公朗[2]
[1]杏林大学・医・共同研究施設 RI 部門、[2]杏林大学・医・細胞生理、[3]理化学研究所・脳科学総合研究センター・分子精神科学研究チーム

P1-N-008 Deficit in Early Process of Memory-related Behavior in Neuropsin-deficient Mice

YOICHIRO HORII, Toshimitsu Hayashi, Hirokazu Kobayashi, Yasuyuki Ishikawa, Sadao Shiosaka
堀井陽一郎、林利充、小林寛和、石川保幸、塩坂貞夫
奈良先端科学技術大学院大学　バイオサイエンス研究科　細胞構造学講座

P1-N-009 Enhanced activation of CaMKII upon downregulation of Cdk5-p35

TOMOHISA HOSOKAWA[1], Taro Saito[1], Akiko Asada[1], Toshio Ohshima[2], Makoto Itakura[3], Masami Takahashi[3], Kohji Fukunaga[4], Shin-ichi Hisanaga[1]
細川智永[1]、斉藤太郎[1]、浅田明子[1]、大島登志男[2]、板倉誠[3]、高橋正身[3]、福永浩司[4]、久永真市[1]
[1]首都大院・理・生物科学、[2]理化学研究所・脳科学総合研究センター・発生神経生物研究チーム、[3]北里大学医学部代謝・蛋白学、[4]東北大学大学院薬学研究科・薬学部医療薬科学専攻

P1-N-010 Repetitive glutamate stimulation in hippocampal slices induced the stepwise up-regulation of BDNF

KATSUHIRO KAWAAI[1], Keiko Tominaga Yoshino[2,3], Naoko Taniguchi[2,3], Akihiko Ogura[2,3], Tomoko Tashiro[1]
河合克宏[1]、冨永 吉野恵子[2,3]、谷口直子[2,3]、小倉明彦[2,3]、田代朋子[1]
[1]青山学院大学大学院理工学研究科、[2]大阪大学大学院　理学研究科、[3]大阪大学大学院　生命機能研究科

P1-N-011 Regulation of dendritic spine morphology by TSC2-Rheb-mTOR pathway

HIROKO SUGIURA[1], SHIN YASUDA[1], YOSHIYUKI YOSHIMURA[2], KYOKO SUZUKI[1], TAKAKO TAKEMIYA[1], TAKASHI YAMAUCHI[2], KANATO YAMAGATA[1]
杉浦弘子[1]、安田新[1]、吉村好之[2]、鈴木香子[1]、竹宮孝子[1]、山内卓[2]、山形要人[1]
[1]東京都神経科学総合研究所　神経薬理研究部門、[2]徳島大学薬学部生化学

受容体、輸送体

P1-N-012 Isolation and identification of signal molecules interacting with melanin-concentrating receptor 1

YOSHIMI AIZAKI[1], AYUMU YOSHIKAWA[1], MITSUE NAKANO-TETSUKA[2], KEI MARUYAMA[1], YUMIKO SAITO[1]
相崎良美[1]、吉河歩[1]、中野－手塚満恵[2]、丸山敬[1]、斎藤祐見子[1]
[1]埼玉医科大学、[2]国際医療大学

P1-N-013 SSRIs induce the down-regulation of 5-HT_{2A} receptors in rat frontal cortex

MIKI YAMAUCHI, FUMIKAZU YOKOYAMA, KANAME ONOZAWA, AKIKO YOSHIDA, TAIICHIRO IMANISHI
山内美紀、横山史和、小野沢要、吉田晶子、今西泰一郎
明治製菓株式会社　医薬総合研究所　薬理研究所

P1-N-014 Altered expression of glutamate transporters during maturation in cultured hippocampal neurons

YUKICHI ISHIOKA, Noritaka Nakamichi, Yuki Kambe, Yukio Yoneda
石岡佑吉、中道範隆、神戸悠輝、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物

P1-N-015 Signal transduction through metabotropic glutamate receptors in cultured rat cortical neurons

ERIKO HONDA, CHIE SUGIYAMA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA
本田恵理子、杉山千絵、中道範隆、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物学

P1-N-016 Functional characterization of choline transport in human brain microvascular endothelial cells

MASATO INAZU[1,2], HIROSHI TAKEDA[1], TERUHIKO MATSUMIYA[1,2]
稲津正人[1,2]、武田弘志[1]、松宮輝彦[1,2]
[1]東京医科大学・薬理学講座、[2]東京医科大学・予防医学研究（ソノコ）寄附講座

P1-N-017 Characterization of the human dopamine transporter splice variant

CHIHARU SOGAWA[1], Chieko Mitsuhata[2], Norio Sogawa[1], Katsuyuki Kozai[2], Katsuya Morita[3], Toshihiro Dohi[3], Shigeo Kitayama[1]
十川千春[1]、光畑智恵子[2]、十川紀夫[1]、香西克之[2]、森田克也[3]、土肥敏博[3]、北山滋雄[1]
[1]岡山大院・医歯薬・歯科薬理、[2]広島大学院・医歯薬・小児歯科、[3]広島大学院・医歯薬・歯科薬理

P1-N-018 Reduced dopamine transporter activity in vesicular monoamine transporter 2 knockout mice

HIDEKO YAMAMOTO[1], ETSUKO KAMEGAYA[1], YOKO HAGINO[1], YUKIO TAKAMATSU[1], KAZUHIDE IMAI[2], KOHEI TAMURA[1,3], TOSHIFUMI YAMAMOTO[1,3], TAKAO TAKESHIMA[4], HISASHI KOGA[2], KAZUTAKA IKEDA[1], ICHIRO SORA[5]
山本秀子[1]、亀ヶ谷悦子[1]、萩野洋子[1]、高松幸雄[1]、今井一英[2]、田村浩平[1,3]、山本敏文[1,3]、竹島多賀夫[4]、古閑比佐志[2]、池田和隆[1]、曽良一郎[5]
[1]（財）東京都医学研究機構・精神研・分子精神、[2]かずさDNA研究所・地域結集型プロジェクト研究チーム、[3]横浜市大院・国際総合科学・分子認識、[4]鳥取大・医附属脳幹性疾患研究施設、[5]東北大・医・精神神経生物

P1-N-019 Interleukin-1β induces the expression of aquaporin-4 through a NF-κB pathway in rat astrocytes

KAZUYA SOBUE[1], Hiroaki Ito[1], Hiroyuki Hirate[1], Takeshi Sugiura[1], Yoshihito Fujita[1], Mineyoshi Aoyama[2], Yutaka Miura[2], Takako Tsuda[1], Hirotada Katsuya[1], Kiyofumi Asai[2]
祖父江和哉[1]、伊藤弘晃[1]、平手博之[1]、杉浦健之[1]、藤田義人[1]、青山峰芳[2]、三浦裕[2]、津田喬子[1]、勝屋弘忠[1]、浅井清文[2]
[1]名古屋市立大学大学院医学研究科危機管理医学、[2]名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学

P1-N-020 Kinetic Analysis of the Puified Vesicular Glutamate Transporter

NARINOBU JUGE, MAIKO FUKUDA, MASATO OTSUKA, HIROSHI OMOTE, YOSHINORI MORIYAMA
樹下成信、福田麻衣子、大塚正人、表弘志、森山芳則
岡山大学大学院医歯薬総合研究科生体膜機能生化学

P1-N-021 α_2-Adrenoceptor-mediated [^{35}S]GTPγS binding in rat once frozen cerebral cortical membranes

YUJI ODAGAKI, RYOICHI TOYOSHIMA
小田垣雄二、豊嶋良一
埼玉医科大学精神医学講座

情報伝達、変換、修飾

P1-N-022 Akt activation is crucial for P2Y12 receptor-mediated chemotaxis of microglia

Yasuhiro Irino[1], Keiko Ohsawa[1], Yasuko Nakamura[1], Kazuhide Inoue[2], Shinichi Kohsaka[1]
入野康宏[1]、大澤圭子[1]、中村泰子[1]、井上和秀[2]、高坂新一[1]
[1]国立精神・神経センター　代謝研究部、[2]九州大学大学院薬学研究院薬効解析学分野

P1-N-023 The elevation of BACE1 activity reduces AICD generation by ε-cleavage

FUYUKI KAMETASNI[1], HIDEAKI KUME[1,2]
亀谷富由樹[1]、久米秀明[1,2]
[1]（財）東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所、[2]国立精神神経センター・疾病第六部

P1-N-024 Molecular mechanisms responsible for aberrant splicing of SERCA1 in myotonic dystrophy type 1

SHIN-ICHIRO HINO[1], HIROSHI SEKIYA[1], SHINICHI KONDO[1], MASAYUKI NAKAMORI[2], MASANORI P TAKAHASHI[2], KAZUNORI IMAIZUMI[1]
日野真一郎[1]、関屋裕史[1]、近藤慎一[1]、中森雅之[2]、高橋正紀[2]、今泉和則[1]
[1]宮崎大学　医学部　解剖学講座　分子細胞生物学分野、[2]大阪大学大学院医学系研究科　神経内科学講座

P1-N-025 Identification of AP-3 complex as a novel Dysbindin-interacting molecule

SETSUKO KURODA, Takao Hikita, Shinichiro Taya, Tomoyasu Shinoda, Daisuke Tsuboi, Kozo Kaibuchi
黒田摂子、匹田貴夫、田谷真一郎、篠田友靖、坪井大輔、貝淵弘三
名古屋大院・医・細胞情報薬理

P1-N-026 Alternatively spliced variants of Arcadlin exhibit distinct cellular adhesiveness.

SHIN YASUDA, Yuka Maeno-Hikichi, Kyoko Suzuki, Hiroko Sugiura, Takako Takemiya, Kanato Yamagata
安田新、前野-引地愉香、鈴木香子、杉浦弘子、竹宮孝子、山形要人
東京都神経科学総合研究所・神経薬理

P1-N-027 Redox regulation of the calcium/calmodulin-dependet protein kinase I

KANAKO TOHYAMA[1], YASUHITO NAITO[1], YASUO WATANABE[2], YASUHARU SASAKI[1]
遠山加奈子[1]、内藤康仁[1]、渡邊泰男[2]、佐々木泰治[1]
[1]北里大・薬・薬理、[2]昭和薬科大・薬理

P1-N-028 Endothelin-stimulated proliferation of neural progenitor cells

RIKA MORISHITA[1], Hiroshi Ueda[2], Hidenori Ito[1], Koh-ichi Nagata[1], Tomiko Asano[1]
森下理香[1]、上田浩[2]、伊東秀記[1]、永田浩一[1]、浅野富子[1]
[1]愛知県コロニー・研・神経制御、[2]岐阜大・工

P1-N-029 Effects of 3,5-bis(4-nitrophenoxy)-benzoic acid on PS/γ-secretase cleavage

TAISUKE NAKAYAMA, Masayasu Okochi, Naohiro Ito, Kouhei Nishitomi, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Akio Fukumori, Jiang Jingwei, Akiko Ikuta, Kanta Yanagida, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Takafumi Oguri, Kohji Mori, Shinji Tagami, Masatoshi Takeda
中山泰亮、大河内正康、伊藤尚弘、西富晃平、坂口学、加藤晃、福森亮雄、姜経緯、生田亜希子、柳田寛太、桂芳子、森原剛史、紙野晃人、田中稔久、工藤喬、小栗崇史、森康司、田上真次、武田雅俊
大阪大院・医・精神医学

P1-N-030 Modification of histone H3 during neurite outgrowth by cAMP in PC12 cells

HIROKI MARUOKA[1], SHIMAMURA YUICHI[2], HARUE SASAYA[2], SOICHIRO KISHI[2], KOJI SHIMOKE[2], TOSHIHIKO IKEUCHI[2]
丸岡弘規[1]、嶋村勇一[2]、笹谷晴恵[2]、岸宗一郎[2]、下家浩二[2]、池内俊彦[2]
[1]倉敷紡績（株）・技術研・生化学、[2]関西大学・工学部

P1-N-031 Phosphorylation of Dab1 by Cyclin-dependent kinase 5

Yutaka Sato[1], Akiko Asada[1], Taro Saito[1], Masato Taoka[2], Nami Sugiyama[2], Toshiaki Isobe[2], Kazunori Nakajima[3], Shin-ichi Hisanaga[1]
佐藤裕[1]、浅田明子[1]、斎藤太郎[1]、田岡万悟[2]、杉山奈美[2]、礒辺俊明[2]、仲嶋一範[3]、久永真市[1]
[1]都立大院・理・生物科学、[2]都立大院・理・化学、[3]慶應大・医・解剖

P1-N-032 Effects of peroxynitrite on Amyloid-beta peptide production

KOHJI MORI, Masayasu Okochi, Shinji Tagami, Akio Fukumori, Akiko Ikuta, Taisuke Nakayama, Kanta Yanagida, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Kouhei Nishitomi, Takafumi Oguri, Jiang Jingwei, Naohiro Ito, Shizuko Tasaka, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Masatoshi Takeda
森康治、大河内正康、田上真次、福森亮雄、生田亜希子、中山泰亮、柳田寛太、桂芳子、西富晃平、小栗崇史、姜経緯、伊藤尚弘、田坂志都子、森原剛史、紙野晃人、田中稔久、工藤喬、武田雅俊
大阪大学大学院医学系研究科精神医学

P1-N-033 Inhibitory effect of hippocalcin on Mixed Lineage Kinase (MLK) 3

MASAAKI KOBAYASHI, KEN TAKAMATSU
小林正明、高松研
東邦大学医学部生理学講座・細胞生理学分野

P1-N-034 Functional interactions of the lysophosphatidic acid receptors with PDZ-RhoGEF

Shinobu Inagaki[1], Saori Iwasaki[1], Takeshi Yamada[1,2], Yoshiharu Ohoka[1,3], Mikihiko Kogo[2]
稲垣忍[1]、岩崎さおり[1]、山田武史[1,2]、大岡嘉治[1,3]、古郷幹彦[2]
[1]大阪大学院・医・保健学・神経生物、[2]大阪大学大学院歯学研究科・口腔外科学講座、[3]徳島文理大学香川薬学部　生体防御学講座

軸索輸送、細胞運動、細胞骨格

P1-N-035 ER membrane targeting and retention of kinectin

ITARU TOYOSHIMA, Erika Abe, Sachiko Kamada
豊島至、阿部エリカ、鎌田幸子
秋田大学医学部第一内科

P1-N-036 Role of Slp, a novel CRMP-2 interacting molecule, in hippocampal neurons

TAKESHI YOSHIMURA[1], NARIKO ARIMURA[2], KOZO KAIBUCHI[2]
吉村武[1]、有村奈利子[2]、貝淵弘三[2]
[1]名古屋大院・理・生体応答論、[2]名古屋大院・医・神経情報薬理

P1-N-037 IQGAP3 is a Novel Effector of Rac1 and Cdc42, and Regulates Neurite Outgrowth

SHUJIE WANG[1], TAKASHI WATANABE[1], JUN NORITAKE[1], MASAKI FUKATA[2], TAKESHI YOSHIMURA[1], TAKUMI HARADA[1], NARIKO ARIMURA[1], KOZO KAIBUCHI[1]
王淑杰[1]、渡辺崇[1]、則竹淳[1]、深田正紀[2]、吉村武[1]、原田匠[1]、有村奈利子[1]、貝淵弘三[1]
[1]名古屋大院・医・神経情報薬理学、[2]国立長寿医療センター研究所　遺伝子蛋白質解析室

P1-N-038 Search for the proteins which interact with N-terminal 126 amino acids of MAP1B

Fujiya Gomi, Yoko Uchida
五味不二也、内田洋子
東京都老人総合研究所・老年病ゲノムT

グリア、ミエリン

P1-N-039 Nitric oxide protects microglia from H_2O_2-induced apoptosis through a cGMP-dependent mechanism.

YOSHITAKA KOUNO, YASUHIRO YOSHIOKA, NOBUO TAKEDA, YU OSHIMA,
AKIKO YAMAMURO, SADAAKI MAEDA
光野義隆、吉岡靖啓、武田存央、大嶋優、山室晶子、前田定秋
摂南大・薬・薬物治療

P1-N-040 Interleukin-6 induces prostaglandin E_2 synthesis in cultured mouse astrocytes

TOSHIYUKI CHIKUMA[1], TETSUYA YOSHIMOTO[1], MASAHIRO OHBA[1], TAKESHI KATO[2],
MAKOTO SAWADA[3], HIROSHI HOJO[1]
知久馬敏幸[1]、吉元哲也[1]、大庭理寛[1]、加藤武[2]、澤田誠[3]、北條博史[1]
[1]昭和薬科大学　衛生化学、[2]横浜市立大学大学院　総合理学研究科、[3]名古屋大学　環境医学研究所　脳生命科学分野

P1-N-041 Prostaglandin E_2 induces Interleukin-6 synthesis via EP4 prostanoid receptor in mouse astrocytes

MASAHIRO OHBA[1], TOSHIYUKI CHIKUMA[1], TETSUYA YOSHIMOTO[1], TAKESHI KATO[2],
MAKOTO SAWADA[3], HIROSHI HOJO[1]
大庭理寛[1]、知久馬敏幸[1]、吉元哲也[1]、加藤武[2]、澤田誠[3]、北條博史[1]
[1]昭和薬科大学　衛生化学、[2]横浜市立大学大学院　総合理学研究科、[3]名古屋大学　環境医学研究所　脳生命科学分野

P1-N-042 Expression of annexin 2 and its functionally related proteins in murine sciatic nerve

AKIKO HAYASHI, AYAKA SUZUKI, KATSUMASA YAMAGISHI, TOMIKO HOSHI, HIROKO BABA
林明子、鈴木彩佳、山岸克将、星登美子、馬場広子
東京薬科大学　薬学部　機能形態

P1-N-043 Hsp27 and 1-cys peroxiredoxin increase in paranodal mutant sulfatide-deficient mice.

AYAKA SUZUKI, AKIKO HAYASHI, YOSHIHIDE YAMAGUCHI, HIROKO BABA
鈴木彩佳、林明子、山口宜秀、馬場広子
東京薬科大学大学院薬学研究科機能形態学

P1-N-044 Poly I:C injection in pregnancy causes hypomyelination in the hippocampus, but not in the cortex.

MANABU MAKINODAN[1,2], KOUKO TATSUMI[2], TAKAYUKI MANABE[2], TAKAHIRA YAMAUCHI[1,2],
ERI MAKINODAN[2], SHIGERO SHIMODA[1], TOSHIFUMI KISHIMOTO[1], AKIO WANAKA[2]
牧之段学[1,2]、辰巳晃子[2]、眞部孝幸[2]、山内崇平[1,2]、牧之段恵里[2]、下田重朗[1]、岸本年史[1]、和中明生[2]
[1]奈良県立医科大学精神医学、[2]奈良県立医科大学

P1-N-045 Lactic Acidosis Induces Expression of Aquaporin 4 in Rat Astrocytes

TETSURO MORISHIMA[1], KAZUYA SOBUE[1], YUKO IIDA[1], MINEYOSHI AOYAMA[2],
YUTAKA MIURA[2], HIROTADA KATSUYA[1], KIYOFUMI ASAI[2]
森島徹朗[1]、祖父江和哉[1]、飯田裕子[1]、青山峰芳[2]、三浦裕[2]、勝屋弘忠[1]、浅井清文[2]
[1]名古屋市立大院・医・危機管理、[2]名古屋市立大院・医・分子神経生物

P1-N-046 Inhibition of activated microglia attenuates lipopolysaccharide-induced learning deficit in rats.

SACHIKO TANAKA[1], TOSHIOMI SHIBUTANI[1], HIROKAZU OHTAKI[2], SEIJI SHIODA[2],
SATOSHI NUMAZAWA[1], TAKEMI YOSHIDA[1]
田中佐知子[1]、渋谷俊臣[1]、大滝博和[2]、塩田清二[2]、沼澤聡[1]、吉田武美[1]
[1]昭和大・薬・毒物学、[2]昭和大学・医・解剖学

P1-N-047 Phorbol 12-myristate 13-acetate suppresses Ca^{2+}-depndent peptide hormone release from astrocytes.

MAKOTO ITAKURA, KEIICHI YASUDA, TSUKIKO SUGAYA, SAORI YAMAMORI, MASAMI TAKAHASHI
板倉誠、安田圭一、菅谷津貴子、山森早織、高橋正身
北里大学医学部代謝・蛋白学

P1-N-048 Activation of microglia leads to deficit of learning and memory in mouse

HIROAKI KONDO[1], SACHIKO TANAKA[1], SEIJI SHIODA[2], SATOSHI NUMAZAWA[1], TAKEMI YOSHIDA[1]
近藤宏明[1]、田中佐知子[1]、塩田清二[2]、沼澤聡[1]、吉田武美[1]
[1]昭和大学　毒物学教室、[2]昭和大学　医学部　解剖学教室

P1-N-049 Analysis of high molecular weight myelin proteins using 16-BAC/SDS-PAGE

YOSHIHIDE YAMAGUCHI, HIROKO BABA
山口宜秀、馬場広子
東京薬科大学　薬学部　機能形態学教室

P1-N-050 Effects of neonatal exposure to tributyltin on sphingoglycolipid synthesis in the brain of rat

HISAKO KOJIMA, RIE MINETA, KAZUO NAKAMURA
小嶋久子、峰田理恵、中村和生
北里大院・医療系・分子神経生物

P1-N-051 cAMP up-regulates expression of mRNA for a glutamine transporter in cultured neocortical astrocytes

SHUNSUKE KATO, MASATO OGURA, HIDEO TANIURA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA
加藤俊亮、小椋正人、谷浦秀夫、中道範隆、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物学

血液脳関門

P1-N-052 Isoform dependent effect of apolipoprotein E on cholesterol efflux

HIROHISA MINAGAWA[1], Jian-Sheng Gong[1], Kun Zou [1], Katsuhiko Yanagisawa[1], Hiroyuki Saito[3], Lund-Katz Sissel [2], Phillips Michael [2], Makoto Michikawa[1]
源川博久[1]、キョウ建生[1]、鄒鵬[1]、柳沢勝彦[1]、斎藤博幸[3]、ジッセルランドカッツ[2]、マイケルフィリップス[2]、道川誠[1]
[1]国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部、[2]ペンシルバニア大学医学部、[3]神戸薬科大学

突起伸展、回路網形成

P1-N-053 Developmental and regional expression pattern of prickle in the mouse brain.

HIROAKI OKUDA[1,2], Shingo Miyata[1,2,3], Yasutake Mori[1,2], Tsuya Taneda[1,2], Aoi Kousaka[1,2], Masaya Tohyama[1,2,3]
奥田洋明[1,2]、宮田信吾[1,2,3]、森泰丈[1,2]、種子田艶[1,2]、幸坂葵[1,2]、遠山正彌[1,2,3]
[1]大阪大院・医・第2解剖、[2]21世紀COEプログラム、[3]子どものこころの発達研究センター

P1-N-054 NGF-stimulated neurite outgrowth requires activation of Ras/PI-3K/Akt pathway(s) in PC12D cells

ERIKA JIN, MAMORU SANO
神絵里香、佐野護
京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学

P1-N-055 Cooperative functions of PRMT1 and CARM1 in neuronal differentiation of Neuro2a cells.

SHINGO MIYATA[1,2,3], Yasutake Mori[1,3], Tsuya Taneda[1,3], Hiroaki Okuda[1,3], Aoi Kousaka[1,3], Masaya Tohyama[1,2,3]
宮田信吾[1,2,3]、森泰丈[1,3]、種子田艶[1,3]、奥田洋明[1,3]、幸坂葵[1,3]、遠山正彌[1,2,3]
[1]大阪大院・医・神経機能形態学、[2]子どものこころの発達研究センター、[3]21 世紀 COE プログラム

P1-N-056 The Proteomic and the Systematic Immunostaining Analyses of the Growth Cone Proteins

MOTOHIRO NOZUMI[1,3], TETSUYA TOGANO[1,2], MASATO TAOKA[4], TOSHIAKI ISOBE[4],
HISASHI KOGA[5], MICHIHIRO IGARASHI[1,3]
野住素広[1,3]、梅野哲哉[1,2]、田岡万悟[4]、礒辺俊明[4]、古閑比佐志[5]、五十嵐道弘[1,3]
[1]新潟大院・医歯学・分子細胞機能学、[2]新潟大院・医歯学・視覚病態学、[3]新潟大・超域研究機構、[4]首都大院・理工学・分子物質化学、[5]かずさ DNA 研

P1-N-057 Differential distribution of actin-binding proteins in the growth cone of hippocampal neurons

TOSHIYUKI MIZUI, MICHIHITO KATAYAMA, KENJI HANAMURA, TOMOAKI SHIRAO
水井利幸、片山理人、花村健次、白尾智明
群馬大学大学院医学系研究科高次細胞機能学

P1-N-058 Recovery from memory disorder by Kampo formula Kihi-to in Alzheimer's disease model mice

RIE NAITO, Chihiro Tohda, Takako Yokozawa
内藤理絵、東田千尋、横澤隆子
富山大・和漢研・民薬研セ・薬効解析部

P1-N-059 Sema4D accelerates NGF-dependent neurite outgrowth

MIZUE TAKAHARA, SHINOBU INAGAKI
高原瑞恵、稲垣忍
大阪大院・医・保健・神経生物学

細胞接着因子

P1-N-060 Deficiency in presenilin-1 and -2 promotes maturation and cell surface expression of integrin β1

KUN ZOU[1,2], Hirohisa Shiraishi[1], Hiroto Komano[1], Katuhiko Yanagisawa[1], Makoto Michikawa[1]
鄒鵬[1,2]、白石博久[1]、駒野宏人[1]、柳澤勝彦[1]、道川誠[1]
[1]国立長寿医療センター・アルツハイマー病研究部、[2]日本学術振興会

P1-N-061 Molecular interaction and distributions of Caspr2 and carboxypeptidase E in central nervous system

SHIGERU OISO[1], TOSHITAKA FUTAGAWA[1], KENTARO NISHIDA[1], YOSHIHISA ISHIHARA[1],
SATOSHI KUCHIIWA[2], YASUO TAKEDA[1], KATSUSHI YAMADA[1]
大磯茂[1]、二川俊隆[1]、西田健太朗[1]、石原義久[1]、口岩聡[2]、武田泰生[1]、山田勝士[1]
[1]鹿児島大学大学院　医歯学総合研究科　生体機能制御学講座　薬物動態制御学分野、[2]鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経病学講座　神経解剖学分野

P1-N-062 Roles of TAG-1 and Caspr2 in the Molecular Organization of Juxtaparanodal Region of Myelinated Axon

YASUSHI SHIMODA, YUKI OGATA, CHIZU KANEDA, HIDEHIRO UEDA, KAZUTADA WATANABE
霜田靖、緒方有紀、金田智津、植田英寛、渡邉和忠
長岡技術科学大学生物系

P1-N-063 Does Caspr3 Interact with Any Member of Contactin Family?

MASAKI TAKAGI, Manabu Toyoshima, Yasushi Shimoda, Kazutada Watanabe
高木雅規、豊島学、霜田靖、渡邉和忠
長岡技術科学大学大学院工学研究科生物機能工学専攻

P1-N-064 Chondroitin sulfate of neuroglycan C, a CNS-specific transmembrane proteoglycan

SACHIKO AONO, YOSHIYUKI KURODA, YOSHIHITO TOKITA, FUMIKO MATSUI, KANAKO HIRANO, ATSUSHI SUZUKI, KEIKO NAKANISHI, MICHIRU IDA, ATSUHIKO OOHIRA
青野幸子、黒田喜幸、時田義人、松井ふみ子、平野佳奈子、鈴木敦史、中西圭子、伊田みちる、大平敦彦
愛知県コロニー・研究所・周生期

再生、移植

P1-N-065 Expression of SDF-1a /CXCR4 and neural stem cells after traumatic brain injury in rat

TATSUKI ITOH[1], TAKAO SATOU[1,2], HIROYUKI ITO[1]
伊藤龍生[1]、佐藤隆夫[1,2]、伊藤浩行[1]
[1]近畿大学・医学部・病理学教室、[2]近畿大学医学部付属病院病理部

P1-N-066 Enhanced neurogenesis after neuronal injury in olfactory bulb of mice

KOICHI KAWADA, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita
川田浩一、米山雅紀、荻田喜代一
摂南大・薬・薬理

P1-N-067 Effects of glutathione depletion on proliferative activity in neural progenitor cells

MASANORI YONEYAMA, KIYOKAZU OGITA
米山雅紀、荻田喜代一
摂南大学薬学部薬理学研究室

P1-N-068 Nitric oxide synthase accerelates fish optic nerve regeneration after nerve injury

YOSHIKI KORIYAMA, RIE YASUDA, KEIKO HOMMA, SATORU KATO
郡山恵樹、安田里愛、本間啓子、加藤聖
金沢大院・医・脳情報分子

P1-N-069 Recovery of visual function in zebrafish after optic nerve injury revealed by GAP-43 expression

MIKIKO NAGASHIMA[1], TOMOYA NUNOME[2], TAKANORI MURAMATSU[2], KAZUHIRO MAWATARI[1], SATORU KATO[2]
永島幹子[1]、布目知也[2]、村松孝紀[2]、馬渡一浩[1]、加藤聖[2]
[1]金沢大院・医・保健学、[2]金沢大院・医・脳情報分子

P1-N-070 Expression of retinoic acid metabolizing enzymes in goldfish retina during optic nerve regeneration

HIROYUKI SAKURAI[1], KAZUHIRO MAWATARI[1], TORU MATUKAWA[2], DAISUKE MURAYAMA [2], SATORU KATO[2]
櫻井裕之[1]、馬渡一浩[1]、松川通[2]、村山大育[2]、加藤聖[2]
[1]金沢大院・医・保健学、[2]金沢大院・医・脳情報分子

P1-N-071 Differentiation of neural progenitor cells prepared from adult and embryonic mouse hippocampi

SAYAKA MAEDA, MAMI WATANABE, KEISUKE TAMAKI, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA
前田紗弥香、渡邉真未、玉置啓祐、中道範隆、米田幸雄
金沢大院・薬・薬物学

P1-N-072 The cloning of zebrafish purpurin gene and its early expression during optic nerve regeneration

MASAYUKI TANAKA[1,2,3], TORU MATSUKAWA[1], SATORU KATO[1]
田中聖之[1,2,3]、松川通[1]、加藤聖[1]
[1]金沢大院・医・脳情報分子学、[2]北陸大・薬・生化学、[3]北陸大フロンティア

P1-N-073 Analysis of recovery from 6-OHDA-induced eating disorders by neural progenitor cell transplantation

TOMOYA KITAYAMA, Yuri Onitsuka, Liqiu Song, Norimitsu Morioka, Katsuya Morita, Toshihiro Dohi
北山友也、鬼塚悠里、宋莉秋、森岡徳光、森田克也、土肥敏博
広島大院・医歯薬学総合・歯科薬理学

神経細胞死、アポトーシス

P1-N-074 Inositol hexakisphosphate kinases promote autophagy

EIICHIRO NAGATA[1], MAMORU SHIBATA[2], HONGBO LUO[3], ADOLFO SAIARDI[4], HIDENORI HATTORI[3], KOICHI OKI[2], SOLOMON SNYDER[5], NORIHIRO SUZUKI[2,5]
永田栄一郎[1]、柴田護[2]、ローホンボ[3]、サイアルディアドルフォ[4]、服部英典[3]、大木宏一[2]、スナイダーソロモン[5]、鈴木則宏[2,5]
[1]さいたま市立病院神経内科、[2]慶應義塾大学医学部神経内科、[3]ハーバード大学医学部病理学、[4]ユニバーシティ・カレッジ・ロンドン　分子生物学、[5]ジョンス・ホプキンス大学神経科学部門

P1-N-075 Involvement of NADPH oxidase on neuronal death induced by glucose deprivation/reperfusion

SADAKI FUJIMOTO, TAICHI KAKUDA, KYOKO ICHIMI, YUTAKA KAWAKITA, KATSUHITO NAGAI, KAZUKI NAGASAWA
藤本貞毅、角田大智、一見喬子、川北豊、長井克仁、長澤一樹
京都薬科大学・衛生化学

P1-N-076 Neuronal uptake of amyloid β-peptide and its cellular toxicity

Emiko Fukuzaki[1], Kazuhiro Takuma[1], Taku Nagai[1], David M. Stern[2], Shirley ShiDu Yan[3], Kiyofumi Yamada[1]
福崎笑子[1]、田熊一敞[1]、永井拓[1]、SternDavid M.[2]、YanShirley ShiDu[3]、山田清文[1]
[1]金沢大院・自然科学・薬物治療、[2]シンシナティ大・医、[3]コロンビア大・医・病理

P1-N-077 Ionotropic glutamate receptors expressed in brains of rats with middle cerebral artery occlusion

TOMOYA HARA[1], MASANORI YONEYAMA[2], YUKIO YONEDA[1]
原智也[1]、米山雅紀[2]、米田幸雄[1]
[1]金沢大院・自然科学・薬物学、[2]摂南大学薬学部薬理学

P1-N-078 Glutamate tolerance in cultured rat neocortical neurons

KAMBE YUKI, NORITAKA NAKAMICHI, YUKICHI ISHIOKA, YUKIO YONEDA
神戸悠輝、中道範隆、石岡佑吉、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物

P1-N-079 Properties of Syntaxin5 isoforms in the interaction with presenilin and processing of βAPP

KEI SUGA[1], AYAKO SAITO[1], TAKAMI TOMIYAMA[2], HIROSHI MORI[2], KIMIO AKAGAWA[1]
須賀圭[1]、齋藤綾子[1]、富山貴美[2]、森啓[2]、赤川公朗[1]
[1]杏林大・医・細胞生理、[2]大阪市立大・医・脳神経科学

P1-N-080 Behavioral change in the TST depends on deficiency of DA, but not 5-HT or NE, in MPTP-treated mice

ATSUSHI MORI[1], Satoshi Ohashi[1], Naoki Kurihara[1], Daisuke Wada[1], Tetsuji Moriizumi[2], Yasuhide Mitsumoto[3], Masami Nakai[1]
森厚詞[1]、大橋聡[1]、栗原直樹[1]、和田太輔[1]、森泉哲次[2]、光本泰秀[3]、中井正三[1]
[1]大塚製薬株式会社探索第二研究所、[2]信州大学医学部人体構造学講座、[3]北陸大学薬学部代替医療薬学講座

P1-N-081 Key role of Rho/Rho-kinase signaling in hindbrain motor neuron development

KENTA KOBAYASHI[1], MASANORI TAKAHASHI[2], TOMOYUKI MASUDA[3], JUN-ICHI MIYAZAKI[4], HIROYUKI YAGINUMA[3], NORIKO OSUMI[2], KOZO KAIBUCHI[5], KAZUTO KOBAYASHI[1]
小林憲太[1]、高橋将文[2]、増田知之[3]、宮崎純一[4]、八木沼洋行[3]、大隅典子[2]、貝淵弘三[5]、小林和人[1]
[1]福島医大・医・生体機能、[2]東北大院・医・器官構築、[3]福島医大・医・神経解剖・発生、[4]大阪大院・医・幹細胞制御、[5]名古屋大院・医・神経情報薬理

P1-N-082 ER stress response in dendrites of primary hippocampal neurons

TOMOHIKO MURAKAMI[1,2], KAZUNORI IMAIZUMI[1]
村上智彦[1,2]、今泉和則[1]
[1]宮崎大学　医学部　解剖学講座　分子細胞生物学分野、[2]奈良先端大　バイオサイエンス研究科　細胞構造

P1-N-083 Amyloid-like Aggregate of GAPDH induced by Oxidative Stress is involved in neuronal cell death

Hidemitsu Nakajima[1], Akikazu Fujita[2], Aki Nakamura[1], Wataru Amano[1], Yasu-Taka Azuma[1], Fumiaki Hata[1], Tadayoshi Takeuchi[1]
中嶋秀満[1]、藤田秋一[2]、中村あき[1]、天野渉[1]、東泰孝[1]、畑文明[1]、竹内正吉[1]
[1]大阪府立大学大学院・生命環境科学部・獣医学専攻・応用薬理、[2]名古屋大学大学院医学系研究科・機能構築医学専攻・分子細胞学分野

P1-N-084 Lycopene *administration* to gerbil treated with ischemia can attenuate an apoptosis in hippocampus

KIMIKAZU FUJITA[1], NOBUKO YOSHIMOTO[2], TOSHIAKI KATO[3], MASATAKA YAMANE[4], TAKAHIRO INAKUMA[4], YUTAKA NAGATA[1], EIICHI MIYACHI[1]
藤田公和[1]、芳本信子[2]、加藤寿章[3]、山根理学[4]、稲熊隆博[4]、永田豊[1]、宮地栄一[1]
[1]藤田保健衛生大学・医学部・生理、[2]名古屋文理大学短大部・食物栄養、[3]藤田保健衛生大学短期大学・臨床検査学、[4]カゴメ（株）総合研究所

P1-N-085 Deficiency in chorein function caused upregulation of the expression level of gephyrine and GABRG2

YUTAKA KURANO, MASAYUKI NAKAMURA, EMIKO MIZUNO, MIO ICHIBA, MIEKO MATSUDA, MAIKO KATO, AKIRA SANO
倉野裕、中村雅之、水野恵三子、市場美緒、松田三恵子、加藤真依子、佐野輝
鹿児島大学大学院　医歯学総合研究科　精神機能病学分野

P1-N-086 Behavioral stress and activated serotonergic neurotransmission induce XBP-1s in the rat brain

HIROYUKI TODA[1], GO SUZUKIA[1], MASASHI NIBUYA[1], KATSUTOSHI SHIODA [2], KOICHI NISHIJIMA[2], TOMOKI WAKIZONO[1], YASUNARI KANDA[3], YASUHIRO WATANABE[3], KUNIO SHIMIZU[4], SOICHIRO NOMURA[1]
戸田裕之[1]、鈴木豪[1]、丹生谷正史[1]、塩田勝利[2]、西嶋康一[2]、脇園知宜[1]、諫田泰成[3]、渡邊 康裕[3]、清水邦夫[4]、野村総一郎[1]
[1]防衛医科大学校病院精神科学教室、[2]自治医科大学精神科、[3]防衛医科大学校薬理学科、[4]防衛医学研究センター行動科学

P1-N-087 Loss of ALS2 in mice produces age-dependent neurological deficits and altered endosome trafficking

Shinji Hadano[1,2], Susanna C. Benn[3], Shigeru Kakuta[4], Asako Otomo[2], Katsuko Sudo[4], Ryota Kunita[2], Kyoko Suzuki-Utsunomiya[2], Hikaru Mizumura[2], Jeremy M. Shefner[5], Gregory A. Cox[6], Yoichiro Iwakura[4], Robert H. Brown[3], Joh-E Ikeda[1,2]
秦野伸二[1,2]、BennSusanna C.[3]、角田茂[4]、大友麻子[2]、須藤カツ子[4]、國田竜太[2]、鈴木（宇都宮）恭子[2]、水村光[2]、ShefnerJeremy M.[5]、CoxGregory A.[6]、岩倉洋一郎[4]、BrownRobert H.[3]、池田穣衛[1,2]
[1]東海大・医・分子生命科学、[2]東海大・総医研・分子神経科学、[3]Department of Neurology, Massachusetts General Hospital、[4]東大・医科研・ヒト疾患モデル研究センター、[5]Department of Neurology, SUNY Upstate Medical University、[6]The Jackson Laboratory

P1-N-088 Chorein expression in erythrocyte

MASAYUKI NAKAMURA[1], Yutaka Kurano[1], Mio Ichiba[1], Emiko Mizuno[1], Masashi Matsuda[2], Akira Sano[1]
中村雅之[1]、倉野裕[1]、市場美緒[1]、水野惠三子[1]、松田正司[2]、佐野輝[1]
[1]鹿児島大院・医歯・精神機能病学、[2]愛媛大・医・統合生命科学講座・解剖学・発生学分野

P1-N-089 GDNF and CNTF synergistically inhibit TRAIL-mediated apoptosis of adrenal chromaffin tsAM5D cells

TOMIYASU MURATA, MASARU TSUBOI, KIYOMI HIKITA, NAOSHI KOIDE
村田富保、坪井優、疋田清美、小出直史
名城大学・薬学部・生体機能分析学

P1-N-090 Neuronal death induced by trimethyltin in cerebral cortex of mice

Keiichi Seko, Koichi Kawada, Chie Sugiyama, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita
世古敬一、川田浩一、杉山千絵、米山雅紀、荻田喜代一
摂南大学薬学部薬理学研究室

P1-N-091 IRE1-JNK pathway is essential for activation of autophagy after ER stress.

MAIKO OGATA[1,2], SHIN-ICHIRO HINO[1], ATSUSHI SAITO[1,2], FUMIHIKO URANO[3], KAZUNORI IMAIZUMI[1]
緒方麻衣子[1,2]、日野真一郎[1]、齋藤敦[1,2]、浦野文彦[3]、今泉和則[1]
[1]宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野、[2]奈良先端科学技術大学院大学　バイオサイエンス研究科　細胞構造学教室、[3]Program in Molecular Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

P1-N-092 Inhibition of polyglutamine aggregation by arginine and its effect on a polyglutamine disease mouse

IZUMI NAKAYAMA[1], YOSHITAKA NAGAI[1], H. AKIKO POPIEL[1], NOBUHIRO FUJIKAKE[1], KENTARO SHIRAKI[2], TATSUSHI TODA[1]
中山泉[1]、永井義隆[1]、ポピエルヘレナ明子[1]、藤掛伸宏[1]、白木賢太郎[2]、戸田達史[1]
[1]大阪大院・医・臨床遺伝学、[2]筑波大・物理工学

P1-N-093 Kinetic characteristics of the subtypes of human indolethylamine *N*-methyltransferase

KIYOMI HIKITA, MASAYOSHI KATO, TAKAKO YAMAMOTO, ITSUHIRO NIN, TOMIYASU MURATA, NORIO KANEDA
疋田清美、加藤正義、山本貴子、任聿熙、村田富保、金田典雄
名城大・薬・生体機能

P1-N-094 The effect of astrocyte produced TNFα in the process of apoptosis in the murine olfactory bulb

KEIJI MORI[1], YOKO KANEKO[1], AKIRA NAKASHIMA[1], IKUKO NAGATSU[2], AKIRA OTA[1]
森啓至[1]、金子葉子[1]、中島昭[1]、永津郁子[2]、太田明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理、[2]藤田保健衛生大・医・解剖

P1-N-095 Leu-Ile increases GDNF through CREB activation by Hsp90/Akt signaling pathway

ATSUMI NITTA[1], Xiaobo Cen [1], Shin Ohya[1], Naoya Ozawa[1], Minae Niwa[1], Shoei Furukawa[2], Toshitaka Nabeshima[1]
新田淳美[1]、Cen Xiaobo[1]、大谷晋[1]、小沢直哉[1]、丹羽美苗[1]、古川昭栄[2]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大学大学院医学系研究科・医療薬学・医学部附属病院・薬剤部、[2]岐阜薬科大学・分子生物学教室

P1-N-096 Activation of D4 receptors protects HT22 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury

KUMIKO ISHIGE, SAORI SHIMADA, MOTOKI ARAKAWA, YOSHIHISA ITO
石毛久美子、島田早織、荒川基記、伊藤芳久
日本大・薬・薬理

P1-N-097 Suppressive effect of 4-phenylbutyrate on the aggregation of Pael-R and endoplasmic reticulum stress

MASAYUKI KANEKO[1,2], KYOKO KUBOTA[2], YOSHIFUMI NIINUMA[2], YASUNOBU OKUMA[1,2], YASUYUKI NOMURA[2,3,4]
金子雅幸[1,2]、窪田杏子[2]、新沼芳文[2]、大熊康修[1,2]、野村靖幸[2,3,4]
[1]千葉科学大・薬・薬理、[2]北海道大院・薬・薬理、[3]北海道大院・医、[4]横浜薬科大

P1-N-098 SEA0400, a specific inhibitor of Na^+/Ca^{2+} exchanger, protects astrocytes from NO-induced apoptosis

TATSUYA KITAO[1], KATSUHIRO NAKAGAWA[1], YUKO FUZISAKI[1], YUKIO AGO[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]
北尾達哉[1]、中川勝博[1]、藤嵜裕子[1]、吾郷由希夫[1]、馬場明道[2]、松田敏夫[1,3]
[1]大阪大院・薬・複合薬物動態、[2]大阪大院・薬・神経薬理、[3]大阪大院・医・子供のこころの発達研究センター, 動物モデル解析部門

P1-N-099 Abrogation of protein-disulfide isomerase activity via S-nitrosylation links to neurodegeneration

TAKASHI UEHARA[1,2], Tomohiro Nakamura[1], Dongdong Yao[1], Zhong-Qing Shi[1], Zezong Gu[1], Yuliang Ma[1], Eliezer Masliah[3], Yasuyuki Nomura[2], Stuart A. Lipton[1,3]
上原孝[1,2]、NakamuraTomohiro[1]、YaoDongdong[1]、ShiZhong-Qing[1]、GuZezong[1]、MaYuliang[1]、MasliahEliezer[3]、野村靖幸[2]、LiptonStuart A.[1,3]
[1]バーナム研究所神経科学老化センター、[2]北海道大学大学院薬学研究院薬理学、[3]カリフォルニア大学サンディエゴ校

P1-N-100 AMPA induced excitotoxic morphological changes in hippocampal neurons

KYOKO IBARAKI, Seiji Yamamoto, Yong Wang, Susumu Terakawa
茨木京子、山本清二、王勇、寺川進
浜松医科大学　光量子医学研究センター

P1-N-101 A novel regulation of caspase-3 by its binding proteins, C3BP1 and C3BP2

TAKASHI WATANABE[1], Takeshi Mukasa[1], Kumiko Hirai[2], Takashi Nonaka[2], Fuyuki Kametani[2], Masato Hasegawa[2], Toshihide Nukada[1]
渡辺崇[1]、武笠毅[1]、平井久美子[2]、野中隆[2]、亀谷富由樹[2]、長谷川成人[2]、額田敏秀[1]
[1]東京都精神医学総合研究所 神経情報伝達研究チーム、[2]東京都精神医学総合研究所 分子神経生物学研究チーム

P1-N-102 Overexpression of sigma-1 receptor prevents cell death induced by nitric oxide

TOSHIFUMI YAMAMOTO[1], TOMOYUKI ENOKIYA[1], TOSHIHIDE NUKADA[2], HIDEKO YAMAMOTO[3]
山本敏文[1]、榎屋友幸[1]、額田敏秀[2]、山本秀子[3]
[1]横浜市大院・国際総合科学・分子認識、[2]（財）東京都医学研究機構・精神研・脳細胞情報伝達、[3]（財）東京都医学研究機構・精神研・分子精神

P1-N-103 Calmodulin plays an important role in glutamate-induced neuronal cell death

Yasufumi Shirasaki, Yoshito Kanazawa, Yumiko Isobe, Mitsuhiro Makino
白崎康文、金澤佳人、礒部裕美子、牧野充裕
第一製薬株式会社　創薬第二研究所

P1-N-104 Neuroprotective effects of 1MeTIQ against glutamate-induced excitotoxicity

TOSHIYUKI OHSAWA[1], Yaichiro Kotake[1], Yusuke Nakatsu[1], Katsuhiro Okuda[1,2], Shigeru Ohta[1]
大澤紀之[1]、古武弥一郎[1]、中津祐介[1]、奥田勝博[1,2]、太田茂[1]
[1]広島大学大学院医歯薬学総合研究科、[2]広島国際大学薬学部

P1-N-105 Effect of cyclophosphamide (CP) on neuronal survival in cultured cortical neurons

HIROMI KITAZAWA[1], Tadahiro Numakawa[2], Madinyet Niyaz[1,2], Emi Kumamaru[2], Hiroshi Kunugi[2], Motoshige Kudo[1]
北澤裕美[1]、沼川忠広[2]、ニヤゼマデニヤテ[1,2]、熊丸絵美[2]、功刀浩[2]、工藤玄恵[1]
[1]東京医科大学病理学講座、[2]国立精神・神経センター　神経研究所

P1-N-106 Overexpression of calsyntenin family accelerates neuronal death.

YOKO UCHIDA, FUJIYA GOMI
内田洋子、五味不二也
東京都老人総合研究所老年病ゲノムT

P1-N-107 Effect of nerve growth factor on apoptosis-associated increase in acetylcholinesterase activity

XUEJUN ZHANG[1], Hua Jiang[1], Jingya Zhang[1], Hui Zhu[1], Hong Li[2]
張学軍[1]、JiangHua[1]、ZhangJingya[1]、ZhuHui[1]、LiHong[2]
[1]中科院・上海生科院・生化と細胞生物所・分子細胞生物、[2]DEFEMA, Faculté de Medecine et de Pharmacie, University of Rouen, France

P1-N-108 Solution structure of amyloid β-peptide as studied by stable-isotope-assisted NMR spectroscopy

MAHO UTSUMI[1,2], YOSHIKI YAMAGUCHI[1,3], NORIKO TAKAHASHI[1,3,4], NAOKI YAMAMOTO[5], KATSUHIKO YANAGISAWA[5], KOICHI KATO[1,2,3,4]
内海真穂[1,2]、山口芳樹[1,3]、高橋禮子[1,3,4]、山本直樹[5]、柳澤勝彦[5]、加藤晃一[1,2,3,4]
[1]名古屋市立大学大学院薬学研究科、[2]分子科学研究所、[3]CREST/JST、[4]グライエンス、[5]国立長寿医療センター研究所

P1-N-109 Endoplasmic reticulum stress participates in retinal cell death

MASAMITSU SHIMAZAWA[1], YUTA INOKUCHI[1], YASUSHI ITO[1], MASAYUKI MIURA[2], HIDEAKI HARA[1]
嶋澤雅光[1]、井口勇太[1]、伊藤保志[1]、三浦正幸[2]、原英彰[1]
[1]岐阜薬科大学生体機能分子学、[2]東京大学大学院薬学系研究科遺伝学

P1-N-110 Functional analysis of neuronal nitric oxide synthase variant, nNOS-μ

YOSUKE INUI[1], MASAYUKI HARA[1], SHUNJI KOZAKI[2], HIDESHI IHARA[1]
乾洋輔[1]、原正之[1]、小崎俊司[2]、居原秀[1]
[1]大府大院・理・生物、[2]大府大院・生命・獣医

P1-N-111 Circling behavior and brain injury in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy

AYUMI OGATA[1], KENICHI MISHIMA[1], KAZUHIKO HARADA[1,2], RYU ONITSUKA[1], TOMOAKI IKEDA[2], NOBUAKI EGASHIRA[1], KATSUNORI IWASAKI[1], MICHIHIRO FUJIWARA[1]
緒方歩[1]、三島健一[1]、原田和彦[1,2]、鬼塚龍[1]、池田智明[2]、江頭伸昭[1]、岩崎克典[1]、藤原道弘[1]
[1]福岡大学院・薬・臨床疾患薬理、[2]国立循環器病センター・周産期科

P1-N-112 Apotosis of S-100-positive astrocytes and increment of stem cell in ischemia-induced CA1 cell death

KAZUMASA YAMAGUCHI[1], KOUJI IWATA[1], KENJI HORINOUCHI[1], YOSHIMI TATSUMI[2], MORIO TATSUMI[2]
山口和政[1]、岩田光治[1]、堀之内健二[1]、巽義実[2]、巽壮生[2]
[1]株式会社日本バイオリサーチセンター、[2]株式会社奈良病理研究所

統合失調症・基礎・疾患モデル

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：森信繁（広島大学大学院医薬学総合研究科）

P3-B-001 Perinatal asphyxia-exposed rat as animal model for schizophrenia
統合失調症病態モデルとしての周産期仮死経験ラットの検討

TOMOYASU WAKUDA[1], TAKASHI WATANABE[1], YASUHIDE IWATA[1], HIDEO MATSUZAKI[1,2], KATSUAKI SUZUKI[1], NORI TAKEI[1,3], NORIO MORI[1,3]
和久田智靖[1]、渡部崇[1]、岩田泰秀[1]、松崎秀夫[1,2]、鈴木勝昭[1]、武井教使[1,3]、森則夫[1,3]
[1]浜松医大・医・精神、[2]阪大院・医・子どものこころの発達研究センター、[3]浜松医大・医・子どものこころの発達研究センター

P3-B-002 Postnatal PCP treatment-induced corticolimbic BDNF upregulation and PPI abnormality
新生仔期PCP投与による皮質辺縁系BDNFの増加とPPI異常

MAKOTO TAKAHASHI[1], Yuichiro Watanabe[1], Makoto Mizuno[2], Toshitaka Nabeshima[3], Toshiyuki Someya[1], Hiroyuki Nawa[2]
高橋誠[1]、渡部雄一郎[1]、水野誠[2]、鍋島俊隆[3]、染矢俊幸[1]、那波宏之[2]
[1]新潟大院・医歯・精神医学、[2]新潟大・脳研・分子神経生物、[3]名古屋大院・医・医療薬学

P3-B-003 Dysbindin knockout mouse reveals abnormal locomotor activity in novel environment
dysbindin 欠損マウスは、新奇環境おいて自発活動の異常を示す

SATOKO HATTORI[1], Sachie Chiba[1,2,4], Masatoshi Takeda[2,3], Hiroshi Kunugi[1], Ryota Hashimoto[1,2,3]
服部聡子[1]、千葉幸恵[1,2,4]、武田雅俊[2,3]、功刀浩[1]、橋本亮太[1,2,3]
[1]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[2]大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室、[3]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門、[4]東京農工大学　工学研究府

P3-B-004 The effect of maternal deprivation stress on the characters of the complexin2 gene-deficient mouse.
母子分離ストレスがコンプレキシン 2 遺伝子欠損マウスに与える影響

KUNIO KATO, YOSHITAKE YAMAUCHI, KEN SAWADA, MAKOTO NISHIHARA, LiHong Qin, GUANG GIANG, XINYI GU
加藤邦夫、山内祥豪、澤田健、西原真理、秦麗虹、姜広宇、谷新医
高知大学医学部神経精神科学教室

P3-B-005 Alterations of GABAA receptor in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia
統合失調症の神経発達障害モデルラットにおける脳内 GABAA 受容体の変化

KENICHI ENDO[1], Takafumi Hori[2], Syuzo Abe[3], Toshihito Suzuki[4], Takashi Asada[2]
遠藤憲一[1]、堀孝文[2]、安部秀三[3]、鈴木利人[4]、朝田隆[2]
[1]筑波大院・人間総合科学研究科精神病態医学分野、[2]筑波大学精神科、[3]栗田病院、[4]順天堂大学精神科

P3-B-006 Calcineurin immunohistochemistry in schizophrenic postmortem brain
統合失調症死後脳におけるカルシニューリンの免疫組織化学的検討

AKIRA WADA[1], YASUTO KUNII[1,2], QIAOHUI YANG[1], KEIKO IKEMOTO[1], SHINICHI NIWA[1]
和田明[1]、國井泰人[1,2]、楊巧会[1]、池本桂子[1]、丹羽真一[1]
[1]福島医大・医・神経精神、[2]福島医大・医・第二病理

統合失調症・基礎・認知機能

2006 年 9 月 16 日（土） 14：00 ～ 15：30　イベントホール
座長：功刀浩（国立精神・神経センター　神経研究所疾病研究第三部）

P3-B-007 Instability of the prefronto-mesoprefrontal dopaminergic system in schizophrenia
統合失調症における前頭前野・中脳前頭前野システムの不安定性

SHOJI TANAKA
田中昌司
上智大・理工・電気電子

P3-B-008 A Study for visual recognition processing of Schizophrenia reflect on mismatch negativity and P300
ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた統合失調者の視覚認知過程の検討

TOSHIHIKO MAEKAWA[1,2,3], Toshiaki Onitsuka[1], Yoji Hirano[1], Shogo Hirano[1], Tyoji Oobayashi[1], Shozo Tobimatsu[2], Shigenobu Kanba[1]
前川敏彦[1,2,3]、鬼塚俊明[1]、平野羊嗣[1]、平野昭吾[1]、大林長二[1]、飛松省三[2]、神庭重信[1]
[1]九州大学大学院医学研究院精神病態医学、[2]九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理、[3]白十字病院

P3-B-009 Cognitive deficit and its neurobiological substrate in the prenatal stress rats
心理ストレスに曝露された妊娠ラットから出生した仔ラットの認知機能異常とその神経生物学的基盤について

HIROSHI ABE[1], Noriko Hidaka[2], Yuko Watanabe[2], Chika Kawagoe[2], Kei Odagiri[2], Ryuuichirou Takeda[1], Yuta Ishizuka[1], Yasushi Ishida[1]
安部博史[1]、日高乃理子[2]、渡邉裕子[2]、川越千佳[2]、小田切啓[2]、武田龍一郎[1]、石塚雄太[1]、石田康[1]
[1]宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野、[2]宮崎大学大学院医学研究科

P3-B-010 Functional MRI activations correlated to the linguistic task in Schizophrenia and Normal Subject
機能的 MRI を用いた統合失調症の言語課題による神経機構の研究

HIROMI OHKUBO[1], Tatsunobu Ohkubo[1], Mai Motoshita[2], Tetsuya Matsuda[3], Masato Taira[1,4]
大久保博美[1]、大久保起延[1]、本下真衣[2]、松田哲也[3]、泰羅雅登[1,4]
[1]日本大学医学部精神医学講座、[2]東京医科歯科大学大学院心療緩和医療分野、[3]玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター、[4]日本大学大学院先端医学講座応用システム神経科学部門

P3-B-011 Gene search in association with schizophrenia using DNA methylation as an index.
メチル化を指標とした統合失調症と関連する遺伝子の探索

MINORI KOGA[1,6], Makoto Arai[2], Osamu Shirakawa[3], Masanari Itokawa[2,6], Toshiya Inada[4], Michio Tohru[5], Tadao Arinami[1,6]
古賀農人[1,6]、新井誠[2]、白川治[3]、糸川昌成[2,6]、稲田俊也[4]、融道男[5]、有波忠雄[1,6]
[1]筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野、[2]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究部門、[3]神戸大学医学系研究科法医学、[4]帝京大学医学部附属市原病院、[5]東京医科歯科大学、[6]CREST

統合失調症・基礎・遺伝子解析（3）

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール
座長：米田博（大阪医科大学神経精神医学）

P3-B-012 Association of mitochondrial complex I subunit gene NDUFV2 with schizophrenia
ミトコンドリア Complex I サブユニット遺伝子 (NDUFV2) と統合失調症との関連

SHINSUKE WASHIZUKA[1,2], MIZUE KAMETANI[1], TADASHI UMEKAGE[3], MAMORU TOCHIGI[4], KAZUHISA KOHDA[4], TSUKASA SASAKI[3], TADAFUMI KATO[1]
鷲塚伸介[1,2]、亀谷瑞枝[1]、梅景正[3]、栃木衛[4]、幸田和久[4]、佐々木司[3]、加藤忠史[1]
[1]理研・脳科学総合研究センター・精神疾患動態研究チーム、[2]信州大・健康安全センター、[3]東京大・保健センター、[4]東京大院・医・精神医学

P3-B-013 Role of DISC2 - an overlapping antisense for DISC1
DISC1 antisense 鎖 DISC2 について

SEIICHI HAGA[1], Nanako Obata[1], Makoto Arai[1], Kimiko Ishizuka[2], Akira Sawa[3], Takeo Yoshikawa[4], Masanari Itokawa[1]
羽賀誠一[1]、小幡菜々子[1]、新井誠[1]、石塚公子[2]、澤明[3]、吉川武男[4]、糸川昌成[1]
[1]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究プロジェクト、[2]ジョンズ・ホプキンス大学医学部精神医学部門、[3]ジョンズ・ホプキンス大学医学部精神医学部門、神経科学部門、細胞分子医学プログラム、[4]理化学研究所脳科学総合センター分子神経科学研究チーム

P3-B-014 Genetic analysis of Glial fibrillary acidic protein in schizophrenia
統合失調症におけるグリア繊維酸性タンパク質の遺伝子解析

MAKOTO ARAI[1], Nanako Obata[1], Sei-ichi Haga[1], Kazuhiro Niizato[2], Kazuo Yamada[3], Yoshimi Iwayama[3], Tomoko Toyota[3], Tadafumi Kato[4], Takeo Yoshikawa[3], Masanari Itokawa[1,3]
新井誠[1]、小幡菜々子[1]、羽賀誠一[1]、新里和弘[2]、山田和男[3]、岩山佳美[3]、豊田倫子[3]、加藤忠史[4]、吉川武男[3]、糸川昌成[1,3]
[1]東京都精神医学総合研究所統合失調症プロジェクト統合失調症研究チーム、[2]東京都立松沢病院精神科、[3]理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム、[4]理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

P3-B-015 Gene expression analysis of dysbindin mRNA in peripheral blood in schizophrenia
統合失調症患者末梢血におけるディスバインディン mRNA の発現解析

SACHIE CHIBA[1,2,3], SATOKO HATTORI[3], HIROAKI HORI[3], TETSUO NAKABAYASHI[4], MASATOSHI TAKEDA[2,5], HIROSHI KUNUGI[3], RYOTA HASHIMOTO[2,3,5]
千葉幸恵[1,2,3]、服部聡子[3]、堀弘明[3]、中林哲夫[4]、武田雅俊[2,5]、功刀浩[3]、橋本亮太[2,3,5]
[1]東京農工大院・工・生命工、[2]大阪大・医・精神、[3]国立精神神経セ・神経研・疾病三、[4]国立精神神経セ・武蔵病院、[5]大阪大・医・子どものこころ分子統御

P3-B-016 Association of T3111C polymorphism of the clock gene and schizophrenia
Clock 遺伝子多型 T3111C と統合失調症との関連

TETSUYA TAKAO[1], HIROKAZU TACHIKAWA[2], YOICHI KAWANISHI[1], KATSUYOSHI MIZUKAMI[1], TAKASHI ASADA[1]
高尾哲也[1]、太刀川弘和[2]、川西洋一[1]、水上勝義[1]、朝田隆[1]
[1]筑波大院・人間総合科学研究科・精神病態学分野、[2]茨城県精神保健福祉センター

P3-B-017 Search of susceptibility SNP for schizophrenia in the Pael-R gene
Pael-R 遺伝子を対象とした統合失調症感受性遺伝子多型の検索

KEIICHIRO MORI, Mutsuo Harano, Naohisa Uchimura
森圭一郎、原野睦生、内村直尚
久留米大学医学部精神神経科

統合失調症・基礎・遺伝子解析（4）

2006 年 9 月 16 日（土） 14：00 ～ 15：30 イベントホール
座長：佐野輝（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）

P3-B-018 An association study of schizophrenia with complex polymorphic region in the BDNF gene.
BDNF 遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析

YOSHIMI IIJIMA[1], Takeya Okada[1], Ryota Hashimoto[1,2,3], Tomoko Shizuno[1], Hiroaki Hori[1], Tetsuo Nakabayashi[4], Tadafumi Kato[5], Takashi Asada[6], Masahiko Tatsumi[7,8], Asako Kosuga[7], Kunitoshi Kamijima[7], Seiichi Harada[4], Kunimasa Arima[4], Osamu Saitoh[4], Hiroshi Kunugi[1]
飯嶋良味[1]、岡田武也[1]、橋本亮太[1,2,3]、志津野朋子[1]、堀弘明[1]、中林哲夫[4]、加藤忠史[5]、朝田隆[6]、巽雅彦[7,8]、小菅麻子[7]、上島国利[7]、原田誠一[4]、有馬邦正[4]、斉藤治[4]、功刀浩[1]
[1]国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第三部、[2]大阪大院・医学系研究科附属 子どものこころの分子統御機構研究センター、[3]大阪大院・医学系研究科 精神医学教室、[4]国立精神・神経センター武蔵病院、[5]理研・脳科学総合研究センター・精神疾患動態研究チーム、[6]筑波大院・臨床医学系・精神医学、[7]昭和大学医学部精神医学教室、[8]横浜心療クリニック

P3-B-019 DNA methylation status of MAO-A and MAO-B in schizophrenic postmortem brain
統合失調症死後脳における MAO-A、MAO-B の DNA メチル化の検討

QIAOHUI YANG[1], YASUTO KUNII[1], KEIKO IKEMOTO[1], AKIRA WADA[1], SATOSHI NISHINO[1], YOSHIMI HONMA[2], SHIN-ICHI NIWA[1]
楊巧会[1]、國井泰人[1]、池本桂子[1]、和田明[1]、西野敏[1]、本間好[2]、丹羽真一[1]
[1]福島医大・医・神経精神、[2]福島医大・生体物質研究部門

P3-B-020 Association study of ASCT1 and ASCT2 genes with schizophrenia
統合失調症における ASCT1 と ASCT2 の関連研究

NANAKO OBATA[1], Makoto Arai[1], Sei-ichi Haga[1], Yoshitaka Otsu[1], Izumi Nohara[1], Tomoyuki Shibata[1], Minekazu Gozu[1], Aizou Furukawa[1], Takeo Yoshikawa[2], Masanari Itokawa[1,2]
小幡菜々子[1]、新井誠[1]、羽賀誠一[1]、大津嘉隆[1]、野原泉[1]、柴田智行[1]、牛頭峰一[1]、古川愛造[1]、吉川武男[2]、糸川昌成[1,2]
[1]東京都精神医学総合研究所　統合失調症プロジェクト　統合失調症研究チーム、[2]理化学研究所　脳科学研究センター　分子精神科研究チーム

P3-B-021 Association analysis of CNP gene in schizophrenia and bipolar disorder
CNP 遺伝子と統合失調症および双極性障害の関連解析

HINAKO USUI[1], NAGAHIDE TAKAHASHI[1], SHINICHI SAITO[1], MASASHI IKEDA[1,3],TATSUYO SUZUKI[3], TSUYOSHI KITAJIMA[3], YOSHIO YAMANOUCHI[3], YOKO KINOSHITA[3], KEIZO YOSHIDA[1], NAKAO IWATA[3], TOSHIYA INADA[2], NORIO OZAKI[1]
臼井比奈子[1]、高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、池田匡志[1,3]、鈴木竜世[3]、北島剛司[3]、山之内芳雄[3]、木下葉子[3]、吉田契造[1]、岩田仲生[3]、稲田俊也[2]、尾崎紀夫[1]
[1]名古屋大学、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科、[3]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室

P3-B-022 Detection of the differences of SNPs between monozygotic twins discordant for schizophrenia
一卵性双生児統合失調症不一致例におけるゲノム差異の検出～一塩基多型（SNPs）の比較～

SHINYA TASAKI[1], Naohiro Kurotaki[1], Akira Imamura[1], Kouji Nishihara[1], Shinji Ono[1], Aoi Hashida[1], Yuuji Okazaki[2], Hiroki Ozawa[1]
田崎真也[1]、黒滝直弘[1]、今村明[1]、西原浩司[1]、小野慎治[1]、橋田あおい[1]、岡崎祐士[2]、小澤寛樹[1]
[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療学科専攻展開医療学講座精神神経学、[2]東京都立松沢病院

P3-B-023 A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia
セリンラセメースの遺伝的変異は統合失調症と関連している

YUKITAKA MORITA[1], HIROSHI UJIKE[1], YUJI TANAKA[1], KYOHEI OTANI[1], MAKIKO KISHIMOTO[1], AKIKO MORIO[1], TATSUYA KOTAKA[1], YUKO OKAHISA[1], MASAYUKI MATSUSHITA[2], AKIKO MORIKAWA[3], KENJI HAMASE[3], KIYOSHI ZAITSU[3], SHIGETOSHI KURODA[1]
森田幸孝[1]、氏家寛[1]、田中有史[1]、大谷恭平[1]、岸本真希子[1]、森尾亜希子[1]、小高辰也[1]、岡久祐子[1]、松下正行[2]、森川亜希子[3]、濱瀬 健司[3]、財津　潔[3]、黒田重利[1]
[1]岡山大院・医・精神神経病態、[2]岡山大院・医・生理学、[3]九州大院・薬学

統合失調症・臨床・抗精神病薬

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：氏家寛（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

P3-B-024 Choice of anesthetics in electroconvulsive therapy
電気けいれん療法中の静脈麻酔薬の選択について

Kazuyuki Yasuda, Kaoru Kobayashi, Yuichi Kitahara, Takashi Hirata, Masato Kagami, Manabu Shinohara, Nobutaka Motohashi
安田和幸、小林薫、北原裕一、平田卓志、加賀美真人、篠原学、本橋伸高
山梨大学大学院医学工学総合教育部精神神経医学講座

P3-B-025 Urine, plasma and CSF monoamine metabolites in two cases of malignant catatonia
悪性緊張病2例の体液モノアミン動態の検討

Kohichi Nishijima, Kenji Takano
西嶋康一、高野謙二
自治医科大学精神医学教室

P3-B-026 Minocycline in the adiunctive therapy of schizophrenia: an open-label study
塩酸ミノサイクリンの統合失調症治療における増強効果についての検討

TSUYOSHI MIYAOKA, REI YASUKAWA, HIDEAKI YASUDA, MAIKO HAYASHIDA, HIDETO SHINNO, TAKUJI INAGAKI, JUN HORIGUCHI
宮岡剛、安川玲、安田英彰、林田麻衣子、新野秀人、稲垣卓司、堀口淳
島根大・医・精神医学

P3-B-027 Effect of nizatidine on body weight and glucose metabolic factors in schizophrenics with olanzapine
Olanzapine服用患者の体重増加や糖代謝関連因子に対するH 2遮断薬（nizatidine）の影響

HAYATO ATAKA, HIDEHO SHIMADA, MAYUKO FUKUTA, TAKU OHKUBO, HAJIME BABA, TOSHIHITO SUZUKI, HEII ARAI
安宅勇人、島田秀穂、福田麻由子、大久保拓、馬場元、鈴木利人、新井平伊
順天堂大・順天堂越谷病院・精神

P3-B-028 Prevalence of impaired glucose metabolism and metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia
統合失調症入院患者における耐糖能異常およびメタボリックシンドロームの実態調査

SUSUMU IJUIN[1], Norihito Ooshima[2], Masami Onai[3], Jun Yamazaki[4], Akira Takazawa[5], Takamichi Maezawa[6], Mitsuru Takei[7], Hidetaka Sekiba[8], Hiromi Ochi[9], Haruo Shibuya[2], Akira Hori[10], Yasuhide Kakita[11], Koichi Tsunashima[1], Yutaka Yatomi[12], Takashi Kadowaki[13], Nobumasa Kato[1]
伊集院将[1]、大島紀人[2]、尾内雅美[3]、山崎潤[4]、高沢彰[5]、前沢孝道[6]、武井満[7]、関場秀高[8]、落裕美[9]、澁谷治男[2]、堀彰[10]、垣田康秀[11]、綱島浩一[1]、矢富裕[12]、門脇孝[13]、加藤進昌[1]
[1]東京大院・医・臨床神経精神、[2]独立行政法人国立病院機構花巻病院、[3]尾内病院、[4]山崎病院、[5]汐ヶ崎病院、[6]前沢病院、[7]群馬県立精神医療センター、[8]与野中央病院、[9]久留米ヶ丘病院、[10]栃木県立岡本台病院、[11]逸見病院、[12]東京大院・医・臨床検査医学、[13]東京大院・医・糖代謝内

P3-B-029 Comparison of the efficacy and side effect of risperidone tablet and oral solution in schizophrenia
Risperidone内用液および錠剤投与下における統合失調症患者の臨床効果と血漿中抗D_2活性の比較

NOBUMI MIYAKE, SEIYA MIYAMOTO, HIROSHI YANAGIDA, ITARU UTAGAWA, MAKOTO KAMIMURA, YUMIYO MOROKAWA, NOBORU YAMAGUCHI
三宅誕実、宮本聖也、柳田浩、宇田川至、上村誠、諸川由実代、山口登
聖マリアンナ医科大学神経精神科学

統合失調症・臨床・遺伝子解析（3）

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：新井平伊（順天堂大学医学部精神医学）

P3-B-030 Pharmacogenetic study of SNPs in PPP3CC gene on Risperidone treatment for schizophrenia.
統合失調症患者における Risperidone 反応性と PPP3CC 多型との関連研究

YOKO KINOSHITA[1], YOSIO YAMANOUCHI[1], MASASHI IKEDA[1], TATSUYO SUZUKI[1], TSUYOSI KITAJITA[1], TARO KISHI[1], KUNIHIRO KAWASHIMA[1], NORIO OZAKI[2], NAKAO IWATA[1]
木下葉子[1]、山之内芳雄[1]、池田匡志[1]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、岸太郎[1]、川島邦裕[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]
[1]藤田保健衛生大学 精神神経科、[2]名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学分野

P3-B-031 Association study of SNPs in neuroplastin and basigin with schizophrenia
統合失調症における Neuroplastin(NPTN) 遺伝子多型、Basigin(BSG) 遺伝子多型との関連研究

ATSUSHI SAITO[1], Yuta Fujikura-Ouchi[2], Atsuo Kuramasu[3], Kazutaka Shimoda[1], Kazufumi Akiyama[1], Hiroo Matsuoka[2], Chihiro Ito[2]
齋藤淳[1]、藤倉雄太[2]、倉増敦郎[3]、下田和孝[1]、秋山一文[1]、松岡洋夫[2]、伊藤千裕[2]
[1]獨協医大・精神神経、[2]東北大学大学院 精神神経学、[3]東北大学大学院 細胞薬理学

P3-B-032 Association between the DRD3 gene polymorphism (Ser9Gly) and schizophrenia
統合失調症とドーパミン D3 受容体遺伝子多型（Ser9Gly）との関連

KENSUKE UTSUNOMIYA[1,2], TAKAHIRO SHINKAI[1,3], SHINICHI SAKATA[1], HIROKO HORI[1], CHIMA MATSUMOTO[4], YUI NAOE[1], YUKO FUKUNAKA[1], KAZUKO SHIMIZU[1], OSAMU OMORI[1,5], JUN NAKAMURA[1]
宇都宮健輔[1,2]、新開隆弘[1,3]、坂田深一[1]、堀広子[1]、松本知万[4]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,5]、中村純[1]
[1]産業医科大学医学部精神医学教室、[2]九州労災病院、[3]三菱重工下関造船所、[4]日産自動車健康保険組合、[5]若戸病院

P3-B-033 Association between the human multidrug-resistance gene (MDR-1) and polydipsia in schizophrenia
MDR-1 遺伝子多型と統合失調症における病的多飲との関連研究

Takahiro Shinkai[1,2], Hiroko Hori[1], Kensuke Utsunomiya[1,4], Shinichi Sakata[1], Chima Matsumoto[1,5], Yui Naoe[1], Yuko Fukunaka[1], Kazuko Shimizu[1], Osamu Ohmori[1,3], Jun Nakamura[1]
新開隆弘[1,2]、堀広子[1]、宇都宮健輔[1,4]、坂田深一[1]、松本知万[1,5]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,3]、中村純[1]
[1]産業医科大学 精神医学教室、[2]三菱重工業株式会社 下関造船所、[3]若戸病院、[4]九州労災病院、[5]日産自動車健康保険組合

P3-B-034 Association study of the N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit gene (*GRIN2B*) in schizophrenia
NMDA 受容体サブユニット 2 B 遺伝子多型と統合失調症の関連研究

Hiroko Hori[1], Takahiro Shinkai[1,3], Kensuke Utsunomiya[1,4], Shinichi Sakata[1], Chima Matsumoto[1,5], Yui Naoe[1], Yuko Fukunaka[1], Kazuko Shimizu[1], Osamu Ohmori[1,2], Jun Nakamura[1]
堀広子[1]、新開隆弘[1,3]、宇都宮健輔[1,4]、坂田深一[1]、松本知万[1,5]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,2]、中村純[1]
[1]産業医科大学 精神医学教室、[2]若戸病院、[3]三菱重工業株式会社 下関造船所、[4]九州労災病院精神科、[5]日産自動車健康保険組合

P3-B-035 BDNF Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms
統合失調症患者における BDNF Val66Met 多型と発症年齢と臨床症状との関連

SHUSUKE NUMATA[1], SHU-ICHI UENO[1,2], JUN-ICHI IGA[1], KEN YAMAUCHI[1], SONG HONGWEI[1], SAWAKO KINOUCHI[1], SUMIKO SHIBUYA-TAYOSHI[1], SHIN'YA TAYOSHI[1], SATSUKI SUMITANI[1], TETSURO OHMORI[1]
沼田周助[1]、上野修一[1,2]、伊賀淳一[1]、山内健[1]、宋鴻偉[1]、木内佐和子[1]、田吉純子[1]、田吉伸哉[1]、住谷さつき[1]、大森哲郎[1]
[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学、[2]徳島大学大学院保健学教育部医学部保健学科地域・精神看護学

統合失調症・臨床・画像（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：15 イベントホール
座長：中込和幸（鳥取大学医学部統合内科医学精神行動医学）

P3-B-036 Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum
統合失調症圏障害における上側頭回亜区域の形態変化

TSUTOMU TAKAHASHI[1,4], MICHIO SUZUKI[1,4], SHI-YU ZHOU[1,4,5], RYOICHIRO TANINO[1], YASUHIRO KAWASAKI[1,4], MIE MATSUI[2,4], HIKARU SETO[3], MASAYOSHI KURACHI[1,4]
高橋努[1,4]、鈴木道雄[1,4]、ZHOUSHI-YU[1,4,5]、谷野亮一郎[1]、川崎康弘[1,4]、松井三枝[2,4]、瀬戸光[3]、倉知正佳[1,4]
[1]富山大学・医・精神神経医学、[2]富山大学・医・心理学、[3]富山大学・医・放射線、[4]科学技術振興機構，CREST、[5]大連医科大・精神

P3-B-037 Time-course of dopamine D_2 receptor occupancy by perospirone
ペロスピロンによるドーパミン D_2 受容体占有率の経時変化

RYOSUKE ARAKAWA[1,2], HIROSHI ITO[2], MASAKI OKUMURA[1,2], YOSHIRO OKUBO[1], TETSUYA SUHARA[2]
荒川亮介[1,2]、伊藤浩[2]、奥村正紀[1,2]、大久保善朗[1]、須原哲也[2]
[1]日本医科大学精神医学教室、[2]放射線医学総合研究所分子イメージングセンター分子神経イメージング研究グループ

P3-B-038 Effects of olanzapine on volume of the caudate nucleus in schizophrenic pateints
統合失調症患者におけるオランザピンの尾状核体積に及ぼす効果

GAKU OKUGAWA, Katsunori Takase, Kenji Nobuhara, Chiharu Tamagaki, Yukiko Saito, Toshihiko Kinoshita
奥川学、高瀬勝教、延原健二、玉垣千春、齊藤幸子、木下利彦
関西医大・精神神経科

P3-B-039 Decreased rCBF of CFTC and DLPFC in Schizophrenia,a study with 3D-SSP-SPECT
3 D-SSP-SPECT による統合失調症患者の帯状前頭移行皮質（CFTC）と背外側前頭前野（DLPFC）の脳血流低下

NOBUHISA KANAHARA[1], EIJI SHIMIZU[5], TETHUYA ABE[1], TAKUYA ASAKA[1], RYOUSUKE MIYATAKE[1], MIHISA FUJISAKI[1], YUKIHIKO SHIRAYAMA[1], MASAOMI IYO[1], KENJI HASHIMOTO[2], YOSHITAKA UCHIDA[4], KOUJI YAMANAKA[3], TAKAYUKI SHIBUYA[3], HIDEAKI HAYASHI[3], MAKOTO ASANO[3]
金原信久[1]、清水栄司[5]、阿部哲也[1]、浅香琢也[1]、宮武良輔[1]、藤崎美久[1]、白山幸彦[1]、伊豫雅臣[1]、橋本謙二[2]、内田佳孝[4]、山中浩嗣[3]、澁谷孝之[3]、林偉明[3]、浅野誠[3]
[1]千葉大院・医・精神医学、[2]千葉大学社会精神保健教育研究センター、[3]千葉県精神科医療センター、[4]千葉大学付属病院放射線科、[5]千葉大学神経情報統合生理学

P3-B-040 Structural Covariance in the Schizophrenic Cerebral Cortex
統合失調症における脳形態の共分散性変化

Kiyotaka NEMOTO[1,2], Takashi OHNISHI[2], Takeyuki MORI[2], Yoshiya MORIGUCHI[2], Hiroshi KUNUGI[3,5], Osamu SAITOU[4], Ryota HASHIMOTO[3,5,6], Takashi ASADA[7]
根本清貴[1,2]、大西隆[2]、森健之[2]、守口善也[2]、功刀浩[3,5]、斉藤治[4]、橋本亮太[3,5,6]、朝田隆[7]
[1]筑波大学附属病院精神神経科、[2]国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部、[3]国立精神・神経センター・神経研究所・疾病研究第三部、[4]国立精神・神経センター武蔵病院精神科、[5]大阪大学医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]大阪大学医学系研究科精神医学教室、[7]筑波大学臨床医学系精神医学

統合失調症・臨床・画像（3）

2006年9月16日（土） 14：00～15：00 イベントホール
座長：鈴木道雄（富山大学医学薬学研究部神経精神医学）

P3-B-041 Prospective volumetric study of superior temporal gyrus and amygdala-hippocampus in schizophrenia
慢性統合失調症における上側頭回皮質および扁桃－海馬複合体体積に関する前方視的研究

TAKESHI YOSHIDA[1,2,3], Margaret Niznikiewicz[2], Motoaki Nakamura[2], KangUk Lee[2], Martha E. Shenton[2], Robert W. McCarley[2]
吉田猛[1,2,3]、ニィズニキウィクツマーガレット[2]、中村元昭[2]、リーカンオク[2]、シェントンマーサ[2]、マッカレーロバート[2]
[1]自衛隊福岡病院精神科、[2]ハーバード大学医学部精神科、[3]防衛医大精神科

P3-B-042 Glutamate of anterior cingulate and integrity of cingulate fasciculus in schizophrenia
統合失調症における帯状回グルタミン酸と帯状束拡散異方性

HIDEAKI KITAMURA[1], TOSHIKI SHIOIRI[1], HITOSHI MATSUZAWA[2], MASAKI OHKUBO[3], TSUTOMU NAKADA[2], TOSHIYUKI SOMEYA[1]
北村秀明[1]、塩入俊樹[1]、松澤等[2]、大久保真樹[3]、中田力[2]、染矢俊幸[1]
[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[2]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター、[3]新潟大学医学部保健学科

P3-B-043 Cognitive impairment and brain morphological abnormality in schizophrenia
統合失調症患者における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometryによる検討

TETSUHIKO YOSHIDA[1], YOSHIYUKI WATANABE[2], CHIHIRO HASEGAWA[3], YURI KITAMURA[4], YUKA YASUDA[1], RYUJI SEKIYAMA[1], RYU KURIMOTO[1], TAKASHI ONISHI[5], KIYOTAKA NEMOTO[5], TAKEYUKI MORI[5], NOBUYO KIMURA[1], YOSHIHIKO KUBO[1], HIROMASA TOKUNAGA[1], HIROAKI KAZUI[1], RYOTA HASHIMOTO[1,6], MASATOSHI TAKEDA[1]
吉田哲彦[1]、渡辺嘉之[2]、長谷川千洋[3]、喜多村祐里[4]、安田由華[1]、関山隆史[1]、栗本龍[1]、大西隆[5]、根本清貴[5]、森健之[5]、木村修代[1]、久保嘉彦[1]、徳永博正[1]、数井裕光[1]、橋本亮太[1,6]、武田雅俊[1]
[1]大阪大院・医・精神、[2]国立循環器病センター・放、[3]神戸学院大・人文・人間心理、[4]大阪大院・医・生理、[5]国立精神・神経センター武蔵病院・放、[6]大阪大院・医・附属子どものこころの分子統御機構研究センター

P3-B-044 Volumetric change of basal ganglia in schizophrenia- strucural MRI study
統合失調症患者の大脳基底核容量への治療の影響－構造的 MRI を用いた解析

KEN SAWADA[1], Mitsuhiko Kawano[2], Kunio Kato[1], Youichiro Takasaka[3], Koichiro Suto[4], Shimpei Inoue[1]
澤田健[1]、河野充彦[2]、加藤邦夫[1]、高坂要一郎[3]、須藤浩一郎[4]、井上新平[1]
[1]高知大学医学部神経精神科学教室、[2]高知県立芸陽病院、[3]細木ユニティ病院、[4]土佐病院

統合失調症・臨床・認知機能／その他（２）

2006 年 9 月 16 日（土） 14：00 ～ 15：00 イベントホール
座長：古賀良彦（杏林大学医学部精神神経科学）

P3-B-045 Effect of atypical antipsychotic drugs on memory organization in schizophrenia
非定型抗精神病薬による意味記憶の改善：語流暢性課題に基づく分析

CHIKA SUMIYOSHI[1], TOMIKI SUMIYOSHI[2], AJANTA ROY[3], KARU JAYATHIRAKE[3], HERBERT Y. MELTZER[3]
住吉チカ[1]、住吉太幹[2]、ロイアジャンタ[3]、ジャヤシラケカル[3]、メルツァーハーバート[3]
[1]福島大学人間発達文化学類、[2]富山大学医学部精神神経医学教室、[3]ヴァンダービルト大学医学部精神科

P3-B-046 Frontal behavioral syndromes in schizophrenia
統合失調症における前頭葉機能と関連する行動異常について

MIHO YOSHIZUMI[1], KEITA UEDA[2], TOSHIYA MURAI[2]
吉住美保[1]、上田敬太[2]、村井俊哉[2]
[1]京都大学大学院人間・環境学研究科共生人間学、[2]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室

P3-B-047 "Onset specific memory" in schizophrenia : as a specific type of autobiographical memory
統合失調症における発病期の記憶―自伝的記憶の特殊型として

MITSUE SHIMIZU[1,4], Yasutaka Kubota[2,4], Motomi Toichi[3,4], Calabrese Joseph[4], Mason Richard[4], Hisamitsu Baba[1]
清水光恵[1,4]、久保田泰考[2,4]、十一元三[3,4]、ジョセフカラブレーゼ[4]、リチャードメイソン[4]、馬場久光[1]
[1]神戸大学　保健管理センター / 大学院医学系研究科病態情報学、[2]滋賀大学　保健管理センター、[3]京都大学 医学部保健学科、[4]ケースウエスタンリザーブ大学精神科

P3-B-048 Is self-administered questionnaire of quality of life (QOL) valid in mentally ill patients?
自己記入式 QOL 尺度は重度精神疾患患者において妥当か？

TAKESHI NISHIYAMA[1], Norio Ozaki[2], Nakao Iwata[3]
西山毅[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[3]
[1]刈谷記念病院・心療内科；名古屋市立大学院システム自然科学研究科、[2]名古屋大学院・医・精神科、[3]藤田保健衛生大学院・医・精神科

気分障害・遺伝子解析（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：白川治（神戸大学大学院医学系研究科精神神経科学分野）

P3-B-049 Genotype-dependent sedative and/or antidepressant-like effects of green odor on mice
緑の香による鎮静・抗うつ様効果－マウス系統間の遺伝的背景の影響－

YASUHITO NAKATOMI[1], Chihiro Yokoyama[2], Seijiro Kinoshita[1], Daiki Masaki[1], Tatsuhisa Yamashita[3], Hideto Tsuchida[1], Hirotaka Onoe[2], Kenji Fukui[1]
中富康仁[1]、横山ちひろ[2]、木下清二郎[1]、正木大貴[1]、山下達久[3]、土田英人[1]、尾上浩隆[2]、福居顯二[1]
[1]京都府立医大院・医・精神機能病態学、[2]（独）理化学研究所フロンティア研究システム分子イメージング研究プログラム分子プローブ機能評価研究チーム、[3]独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター臨床研究部

P3-B-050 Response to dopamine agonists and the dopamine-related gene polymorphisms in bipolar patients
双極性障害患者におけるドパミンアゴニストの治療反応性とドパミン関連遺伝子多型との相関研究

TERUAKI TANAKA[1], ICHIRO KUSUMI[1], TAKUYA MASUI[1], KATSUJI SUZUKI[1,2], TAKESHI INOUE[1], TSUKASA KOYAMA[1]
田中輝明[1]、久住一郎[1]、増井拓哉[1]、鈴木克治[1,2]、井上猛[1]、小山司[1]
[1]北海道大院・医・精神医学、[2]米国精神保健研究所（NIMH）

P3-B-051 A Promoter Haplotype of IMPA2 Possibly Confers Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription
IMPA2遺伝子プロモーター領域に見いだされる双極性障害リスクハプロタイプ

TETSUO OHNISHI[1], Kazuo Yamada[1], Hisako Ohba[1], Yoshimi Iwayama[1], Tomoko Toyota[1], Toshiya Inada[2], Hiroshi Kunugi[3], Masahiko Tatsumi[4], Norio Ozaki[5], Nakao Iwata[6], Kaoru Sakamoto[7], Yoshimi Iijima[3], Yasuhide Iwata[8], Kenji Tsuchiya[8], Gen-ichi Sugihara[8], Shinichiro Nanko[10], Sevilla Detera-Wadleigh[9], Takeo Yoshikawa[1]
大西哲生[1]、山田和男[1]、大羽尚子[1]、岩山佳美[1]、豊田倫子[1]、稲田俊也[2]、功刀浩[3]、巽雅彦[4]、尾崎 紀夫[5]、岩田仲生[6]、坂元薫[7]、飯嶋良味[3]、岩田泰秀[8]、土屋賢治[8]、杉原玄一[8]、南光進一郎[10]、でてらわどれいせびら[9]、吉川武男[1]
[1]理化学研究所脳科学総合研究センター、[2]帝京大市原病院、[3]国立精神・神経センター神経研究所、[4]横浜診療クリニック、[5]名古屋大・精神科、[6]藤田保健衛生大学、[7]東京女子医大・精神科、[8]浜松医科大・精神科、[9]国立精神保健研究所、米国、[10]帝京大・精神科

P3-B-052 Expression analysis of SR protein family in patients with mood disorders
気分障害患者末梢白血球におけるSR蛋白質遺伝子群発現量の検討

TOSHIO WATANUKI[1], Hiromasa Funato[1], Toshio Matsubara[2], Ayumi Kobayashi[1], Shusaku Uchida[1], Yoshifumi Watanabe[1]
綿貫俊夫[1]、船戸弘正[1]、松原敏郎[2]、古林亜由美[1]、内田周作[1]、渡辺義文[1]
[1]山口大院・医・高次脳機能病態学、[2]山口県立総合医療センター

P3-B-053 A role of Cannabinoid type 2 receptor in stress-induced depression and alcoholism.
ストレスに関連したうつおよびアルコール依存におけるカナビノイド2型受容体の役割の解析

HIROKI ISHIGURO[1], Shinya Iwasaki[1], Susumu Higuchi[2], Toshikazu Saito[3], Toshiya Inada[4], Tadao Arinami[1]
石黒浩毅[1]、岩崎晋也[1]、樋口進[2]、齋藤利和[3]、稲田俊也[4]、有波忠雄[1]
[1]筑波大院・人間総合科学・社会環境医学専攻遺伝、[2]久里浜アルコール症センター、[3]札幌医科大学神経精神科、[4]帝京大学医学部附属市原病院

P3-B-054 Measurements of mitochondrial matrix pH in cybrids with mtDNA associated with bipolar disorder
双極性障害と関連のあるミトコンドリアDNA多型を持つサイブリッドにおけるミトコンドリア内pHの測定

AN-A KAZUNO[1,2], KAE MUNAKATA[1], SATOSHI SHIMOZONO[3], TAKEHARU NAGAI[3],
ATSUSHI MIYAWAKI[3], NOBUMASA KATO[2], TADAFUMI KATO[1]
数野安亜[1,2]、宗像可枝[1]、下薗哲[3]、永井健治[3]、宮脇敦史[3]、加藤進昌[2]、加藤忠史[1]
[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[3]理研・脳センター・細胞機能探索技術開発チーム

気分障害・疾患モデル／行動／サイトカイン／神経新生

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール
座長：渡辺義文（山口大学医学部高次神経科学）

P3-B-055 Abnormal Ca^{2+} dynamics in transgenic mice with neuron-specific mitochondrial DNA mutations
双極性障害モデル動物における細胞内Ca^{2+}シグナリング異常の検討

Mie Kubota[1], Takaoki Kasahara[1], Takeshi Nakamura[2], Mizuho Ishiwata[1], Taeko Miyauchi[1], Tadafumi Kato[1]
窪田美恵[1]、笠原和起[1]、中村健[2]、石渡みずほ[1]、宮内妙子[1]、加藤忠史[1]
[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]順天堂大学 医学部

P3-B-056 Serum levels of neurogenesis-related growth factor in patients with major depressive disorders
うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討

MINORU TAKEBAYASHI[1,2], Ryota Hashimoto[3,4,5], Kazue Hisaoka[2], Mami Tsuchioka[2], Masaru Ryoji[6],
Hiroshi Kunugi[5]
竹林実[1,2]、橋本亮太[3,4,5]、久岡一恵[2]、土岡麻美[2]、龍治英[6]、功刀浩[5]
[1]国立病院機構呉医療センター 精神科、[2]国立病院機構呉医療センター 臨床研究部、[3]大阪大・院・子どものこころの分子統御機構研究センター、[4]大阪大・院・精神医学、[5]国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第三部、[6]県立広島大学 生命環境学部

P3-B-057 Mice with neuron-specific mitochondrial DNA mutations show bipolar disorder-like phenotypes
ミトコンドリアDNAの異常が神経特異的に蓄積するマウスは双極性障害の症状に類似した行動異常を示す

TAKAOKI KASAHARA[1], MIE KUBOTA[1], TAEKO MIYAUCHI[1], YUKIHIRO NODA[2],
AKIHIRO MOURI[2], TOSHITAKA NABESHIMA[2], TADAFUMI KATO[1]
笠原和起[1]、窪田美恵[1]、宮内妙子[1]、野田幸裕[2]、毛利彰宏[2]、鍋島俊隆[2]、加藤忠史[1]
[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]名大院・医・医療薬学・薬剤部

P3-B-058 Glucocoriticoid decreased the BDNF-induced release of glutamate in cultured cortical neurons
グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の培養ニューロンにおける脳由来神経栄養因子による神経伝達物質放出

TADAHIRO NUMAKAWA, EMI KUMAMARU, NAOKI ADACHI, HIROSI KUNUGI
沼川忠広、熊丸絵美、安達直樹、功刀浩
国立精神・神経センター

P3-B-059 Prior administration of rrIL-6 increases hypothalamic IL-6 contents in forced swim stressor in rats
強制水泳ストレスによるラット視床下部 IL-6 がラット IL-6 の前投与によって増加した
TAKUYA MATSUMOTO[1], Teruhisa Komori[1], Masato Yamamoto[2], Yasuhito Shimada[3], Masanori Nakagawa[1], Takashi Shiroyama[1], Yuji Okazaki[1]
松本卓也[1]、小森照久[1]、山本昌人[2]、島田康人[3]、中川雅紀[1]、城山隆[1]、岡崎祐士[1]
[1]三重大院・医・精神科、[2]鈴鹿厚生病院、[3]三重大院・医・薬理学

P3-B-060 The pattern of amount of activity changes with improvement of depression.
うつ病の症状軽減に伴う行動量パターンの変化
SHINICHIRO TANAKA, TORU NAKAJIMA, TAKAHIRO ONO, AKIFUMI IKEDA, SHINSUKE KITO, HIROSHI YAMADERA, YOSHIHIKO KOGA
田中伸一郎、中島亨、大野孝浩、池田暁史、鬼頭伸輔、山寺博史、古賀良彦
杏林大学医学部精神神経科学教室

気分障害・画像（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：00 イベントホール
座長：守田嘉男（兵庫医科大学精神科神経科学）

P3-B-061 Near-infrared spectroscopy study in depression
うつ病における NIRS 研究
SOICHI KONO[1,2], DAISUKE GOTO[1], YASUTO KUNII[1], FUMIYA TAKAMATSU[2], SHIN-ICHI NIWA[1]
河野創一[1,2]、後藤大介[1]、國井泰人[1]、高松文也[2]、丹羽真一[1]
[1]福島県立医科大学神経精神医学講座、[2]いわき市立常磐病院

P3-B-062 Cerebral hemodynamic change in the case of developmental disorder with manic phase measured by NIRS
炭酸リチウム治療前後での NIRS による前頭部脳血流所見－躁状態が併存した軽度発達障害の一例－
KIYOAKI TAKESHI[1], MICHIKO NAKAMURA[1], MASAKI FUMOTO[2], NAOYUKI KATAGIRI[1], NAOHISA TSUJINO[1], HIDEHO ARITA[2], MASAFUMI MIZUNO[1]
武士清昭[1]、中村道子[1]、麓正樹[2]、片桐直之[1]、辻野尚久[1]、有田秀穂[2]、水野雅文[1]
[1]東邦大学医学部精神神経医学講座、[2]東邦大学医学部統合生理学教室

P3-B-063 Changes in rCBF after repetitive transcranial magnetic stimulation of left DLPFC in depression
うつ病患者の左背外側前頭前野への反復経頭蓋磁気刺激と局所脳血流の変化
SHINSUKE KITO, KENICHI FUJITA, YOSHIHIKO KOGA
鬼頭伸輔、藤田憲一、古賀良彦
杏林大学医学部精神神経科学教室

P3-B-064 Abnormal prefrontal blood flow-metabolism relationship in Bipolar Disorder: a NIRS study
双極性障害における注意課題中の前頭前野血流と酸素消費の関係の異常 - NIRS による研究
YASUTAKA KUBOTA[1], Motomi Toichi[2,3], Mitsue Shimizu[4], Findling Robert[3], Calabrese Joseph[3], Takuji Hayashi[5]
久保田泰考[1]、十一元三[2,3]、清水光恵[4]、ロバートフィンドリング[3]、ジョセフカラブレーゼ[3]、林拓二[5]
[1]滋賀大学・保健管理センター、[2]京都大学医学部保健学科、[3]ケースウエスタンリザーブ大学精神科、[4]神戸大学保健管理センター、[5]京都大学医学部精神科

不安・ストレス・薬理（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：寺尾岳（大分大学医学部 脳・神経機能統御）

P3-B-065 Isolation and expansion of oligodendrocyte progenitor cells from adult rat hippocampus and amygdala

成体ラット海馬・扁桃体オリゴデンドロサイト前駆細胞の分離・培養

YOSHITAKA TATEBAYASHI, NAOMI KIKUCHI, XIUJUN YU, TAKIKO SHINOZAKI

楯林義孝、菊池尚美、于秀軍、篠崎たき子

東京都精神研・うつ病プロジェクト

P3-B-066 Spontaneous locomotor activities in home cages in animal models of PTSD in rats using shuttle box

シャトル箱法による外傷後ストレス障害（PTSD）モデルラットのホームケージ内における自発運動量の解析

GO SUZUKI[1], AKIHITO KIKUCHI[2], KUNIO SHIMIZU[2], MASASHI NIBUYA[1], TOMOKI WAKIZONO[1], HIROYUKI TODA[1], TAKESHI HIRAMOTO[3], YASUNARI KANDA[3], YASUHIRO WATANABE[3], YOSHITOMO TAKAHASHI[2], SOICHIRO NOMURA[1]

鈴木豪[1]、菊地章人[2]、清水邦夫[2]、丹生谷正史[1]、脇園知宜[1]、戸田裕之[1]、平本豪志[3]、諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[2]、野村総一郎[1]

[1]防衛医大・医・精神科学、[2]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[3]防衛医大・医・薬理学

P3-B-067 Correlation of the number of BrdU (+) cells in hippocampus with the PTSD like behaviors in F344 rat

Fischer 344 ラットを用いた PTSD モデルの海馬 BrdU 陽性細胞数と PTSD 様行動の相関解析

AKIHITO KIKUCHI[1], KUNIO SHIMIZU[1], TAKESHI HIRAMOTO[2], YASUNARI KANDA[2], MASASHI NIBUYA[3], GO SUZUKI[3], TOMOKI WAKIZONO[3], HIROYUKI TODA[3], YASUHIRO WATANABE[2], YOSHITOMO TAKAHASHI[1], SOICHIRO NOMURA[3]

菊地章人[1]、清水邦夫[1]、平本豪志[2]、諫田泰成[2]、丹生谷正史[3]、鈴木豪[3]、脇園知宜[3]、戸田裕之[3]、渡邊康裕[2]、高橋祥友[1]、野村総一郎[3]

[1]防衛医科大学校防衛医学研究センター行動科学研究部門、[2]防衛医科大学校薬理学講座、[3]防衛医科大学校精神科学講座

P3-B-068 Effect of SSRI local infusion into the amygdala on freezing behavior and extracellular 5-HT levels

扁桃体への SSRI 局所投与のすくみ行動と細胞外 5-HT 濃度に対する検討

YUJI KITAICHI, TAKESHI INOUE, SHIN NAKAGAWA, TERUAKI TANAKA, TAKUYA MASUI, TSUKASA KOYAMA

北市雄士、井上猛、中川伸、田中輝明、増井拓哉、小山司

北海道大学・医・精神医学

P3-B-069 Glucocorticoid reduces the hippocampal synaptic maturation stimulated by BDNF

グルココルチコイドは BDNF に依存したシナプス形成を阻害する

EMI KUMAMARU, Tadahiro Numakawa, Naoki Adachi, Hiroshi Kunugi

熊丸絵美、沼川忠広、安達直樹、功刀浩

国立精神神経センター・神経研究所　疾病研究第三部

P3-B-070 Levels of Neurotransmitters *in the brain of* SNAP-25 mutant mouse
SNAP-25 変異ノックインマウス脳における神経伝達物質に関する研究

EIJI SUZUKI[1], TAKU SATO[1], TETSUYA ASAKURA[2], SAORI YAMAMORI[2], SADAHIRO AZUMA[3], SHIGERU WATANABE[4], MASAMOTO YOKOYAMA[1], HITOSHI MIYAOKA[1], MASAKAZU KATAOKA[5], MASAMI TAKAHASHI[2]
鈴木映二[1]、佐藤拓[1]、朝倉哲也[2]、山森早織[2]、東貞宏[3]、渡辺滋[4]、横山正宗[1]、宮岡等[1]、片岡正和[5]、高橋正身[2]
[1]北里大学・医・精神科学、[2]北里大学・医・代謝蛋白学、[3]北里大学・医・実験動物学、[4]北里大学・医・生物物理系、[5]信州大学・工・環境機能工学科

不安・ストレス・強迫性障害・画像（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：15 イベントホール
座長：山田茂人（佐賀医科大学精神医学）

P3-B-071 Proton MRS at 3T in patients with obsessive compulsive disorder
3T proton MRS を用いた OCD の脳内代謝物の検討

SATSUKI SUMITANI[1], MASAFUMI HARADA[2], HITOSHI KUBO[2], SHIN'YA TAYOSHI[1], SUMIKO TAYOSHI[1], SAWAKO KINOUCHI[1], SHU-ICHI UENO[3], TETSURO OHMORI[1]
住谷さつき[1]、原田雅史[2]、久保均[2]、田吉伸哉[1]、田吉純子[1]、木内佐和子[1]、上野修一[3]、大森哲郎[1]
[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野、[2]徳島大学大学院保健学教育部医学部保健学科診療放射線技術学、[3]徳島大学大学院保健学教育部医学部保健学科地域精神看護学

P3-B-072 Smaller amygdala volume predicts enhancement in declarative memory caused by emotional arousal
扁桃体が小さいほど情動性記憶の増強効果は大きい

YUTAKA MATSUOKA[1,2], MITSUE NAGAMINE[1,2], ETSURO MORI[3], SHIGERU IMOTO[4], YOSHIHARU KIM[1], YOSUKE UCHITOMI[2]
松岡豊[1,2]、永岑光恵[1,2]、森悦朗[3]、井本滋[4]、金吉晴[1]、内富庸介[2]
[1]国立精神・神経センター精神保健研究所成人精神保健部、[2]国立がんセンター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部、[3]東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学、[4]国立がんセンター東病院乳腺外科

P3-B-073 Reduced area of the corpus callosum in abuse-related posttraumatic stress disorder
被虐待関連 PTSD における脳梁矢状断面積減少部位の画像解析

NORIYUKI KITAYAMA[1], Marijn Brummer[3,4], Lois Hertz[3], Sinead Quinn[2], Yoshiharu Kim[1], Douglas J Bremner[2,3,5,6]
北山徳行[1]、ブラマーマリン[3,4]、ハーツロイス[3]、クインシニード[2]、金吉晴[1]、
ブレムナージェイダグラス[2,3,5,6]
[1]国立精神・神経センター 精神保健研究所 成人精神保健部、[2]エモリー大学医学部精神科（米国アトランタ）、[3]エモリー大学医学部放射線科、[4]エモリー大学医学部小児科、[5]エモリー大学 PET センター、[6]アトランタ退役軍人医療センター

P3-B-074 White Matter Abnormalities in Obsessive Compulsive Disorder: A diffusion tensor imaging study
強迫性障害における白質異常

YUKIKO SAITO[1,2], Kenji Nobuhara[1], Gaku Okugawa[1], Katsunori Takase[1], Tatsuya Sugimoto[1], Hiroaki Kurokawa[2], Koshi Ikeda[2], Satoshi Sawada[2], Toshihiko Kinoshita[1]
齊藤幸子[1,2]、延原健二[1]、奥川学[1]、高瀬勝教[1]、杉本達哉[1]、黒川弘晶[2]、池田耕士[2]、澤田敏[2]、木下利彦[1]
[1]関西医科大学精神神経科、[2]関西医科大学放射線科

P3-B-075 Duration effect of OCD on cognitive function: a functional MRI study
OCDの罹病期間が認知機能に与える影響—functionalMRIを用いた検討—

TOMOHIRO NAKAO[1], Akiko Nakagawa[1,2], Takashi Yoshiura[3], Eriko Nakatani[1], Maiko Nabeyama[1], Chika Yoshizato[1], Kazuko Yoshioka[4], Mayumi Tomita[4], Toshihide Kuroki[1], Shigenobu Kanba[1]
中尾智博[1]、中川彰子[1,2]、吉浦敬[3]、中谷江利子[1]、鍋山麻衣子[1]、吉里千佳[1]、吉岡和子[4]、富田真弓[4]、黒木俊秀[1]、神庭重信[1]
[1]九州大学大学院医学研究院精神病態医学、[2]川崎医科大学精神科学、[3]九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学、[4]九州大学大学院人間環境学府人間共生システム

加齢・認知症（2）

2006年9月16日（土） 14：00～15：15 イベントホール
座長：天野直二（信州大学大学院医学研究科精神医学教室）

P3-B-076 Cognitive impairment and noradrenergic activity in elderly people living in a community
高齢者の知的機能とノルアドレナリン神経活性

ITARU WATANABE[1], TETSUYA TATEISHI[1], KOUEI RI[1], YUTAKA KUNITAKE[1], NAOKI KOJIMA[2], TOSIROU KAWASHIMA[3], SHIGETO YAMADA[1]
渡邉至[1]、立石哲也[1]、李光英[1]、國武裕[1]、小島直樹[2]、川島敏郎[3]、山田茂人[1]
[1]佐賀大学医学部 精神医学講座、[2]医療法人 二期会 小島病院、[3]ハーバード大学医学部精神科

P3-B-077 Tumour necrosis factor-alpha gene promoter polymorphisms and Alzheimer's disease in Japanese
アルツハイマー病におけるTNF-α遺伝子プロモーター領域のSNP解析

ATSUSHI TSUTSUMI[1,2], Masaki Nishiguchi[1], Hiroki Kikuyama[1,3], Akira Houkyou[1,4], Jun Kou[1], Hiroshi Yoneda[1]
堤淳[1,2]、西口昌樹[1]、菊山裕貴[1,3]、法橋明[1,4]、康純[1]、米田博[1]
[1]大阪医科大学附属病院 神経精神医学教室、[2]医療法人新淡路病院、[3]大阪精神医学研究所新阿武山病院、[4]医療法人豊済会小曽根病院

P3-B-078 Ageing related changes of eye movements
加齢による眼球運動の推移：閉眼反応時間および情動喚起眼球運動を用いて

KIICHIRO MORITA[1], YOSHIHISA SHOJI[1,2], SACHIKO NISHIURA[2], YHOHEI ISHII[1], HISAO MAEDA[2]
森田喜一郎[1]、小路純央[1,2]、西浦佐知子[2]、石井洋平[1]、前田久雄[2]
[1]久留米大学高次脳疾患研究所、[2]久留米大学医学部精神神経科学教室

P3-B-079 A case of Alzheimer's disease showed reduction of agitation after infarction in right basal ganglia
右基底核領域の小梗塞発症後に易怒性の顕著な低下がみられたアルツハイマー型認知症の1例

KATSUMASA MUNEOKA[1], Mariko Igawa[1], Jiro Kida[1], Tomoko Mikami[1], Sunao Uchida[1,2], Hideto Hirasawa[1]
宗岡克政[1]、井川真理子[1]、木田次朗[1]、三上智子[1]、内田直[1,2]、平澤秀人[1]
[1]平沢記念病院、[2]早稲田大学スポーツ科学学術院

P3-B-080 Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies
レビー小体型認知症における自律神経障害について —特に高炭酸換気応答の低下について—

KATSUYOSHI MIZUKAMI[1], TOSHIAKI HOMMA[2], YOSHIMICHI IIJIMA[1], SATOSHI TANIMUKAI[1], TAKASHI ASADA[1]
水上勝義[1]、本間敏明[2]、飯島佳路[1]、谷向知[1]、朝田隆[1]
[1]筑波大学臨床医学系精神医学、[2]筑波大学臨床医学系呼吸器内科

神経生理

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：郭哲次（和歌山県立医科大学神経精神科）

P3-B-081 Study of sex diffenence about P300 latency in patients with dementia of Alzheimer's type.
アルツハイマー型認知症患者における P300 潜時の性差の検討（第二報）

SADATOSHI KUROSU, Hisao Tago, Shin-Ichi Niwa
黒須貞利、田子久夫、丹羽真一
福島県立医科大学 医学部 神経精神医学講座

P3-B-082 Dipole source analysis of temporal slow wave on EEG
双極子追跡法を用いた脳波における側頭部徐波の信号源推定

EISHI MOTOMURA[1], KOJI INUI[2], HIROYUKI OGAWA[3], SHINJI NAKASE[4], KENJI HAMANAKA[5], TAKASHI SHIROYAMA[1], RYUSUKE KAKIGI[2], YUJI OKAZAKI[1,6]
元村英史[1]、乾幸二[2]、小川裕行[3]、中瀬真治[4]、浜中健二[5]、城山隆[1]、柿木隆介[2]、岡崎祐士[1,6]
[1]三重大院・医・精神病態学、[2]自然科学研究機構・生理学研究所、[3]おがわ脳神経外科クリニック、[4]鈴鹿厚生病院、[5]鈴鹿メンタルクリニック、[6]東京都立松沢病院

P3-B-083 Deficits in auditory P50 suppression in obsessive-compulsive disorder
強迫性障害における聴覚誘発電位 P50 抑制障害について

TASUKU HASHIMOTO[1], EIJI SHIMIZU[2], KENJI HASHIMOTO[3], KAORI KOIKE[1], YASUHIRO ORITA[1], TOMOTAKA SUZUKI[1], GOROU FUKAMI[1], RYOSUKE MIYATAKE[1], NAOYUKI SHINODA[1], MIHISA FUJISAKI[1], YUKIHIKO SHIRAYAMA[1], MASAOMI IYO[1]
橋本佐[1]、清水栄司[2]、橋本謙二[3]、小池香[1]、織田泰寛[1]、鈴木智崇[1]、深見悟郎[1]、宮武良輔[1]、篠田直之[1]、藤崎美久[1]、白山幸彦[1]、伊豫雅臣[1]
[1]千葉大院・医・精神医学、[2]千葉大院・医・神経情報統合生理、[3]社会精神保健教育研究センター

P3-B-084 Characteristics of facial cognition in elderly person evaluated by event-related potentials and fMRI
精神生理学的指標を用いた加齢に伴った健常老年者の表情認知の特徴

YOSHIHISA SHOJI[1,2], KIICHIRO MORITA[2], MASAYUKI INOUE[3], MASARU TOMITA[1], TOSHIMASA MATSUOKA[1], SACHIKO NISHIURA[1], KEIICHIROU MORI[1,2], HISAO MAEDA[1]
小路純央[1,2]、森田喜一郎[2]、井上雅之[3]、富田克[1]、松岡稔昌[1]、西浦佐知子[1]、森圭一郎[1,2]、前田久雄[1]
[1]久留米大学医学部 精神神経科学教室、[2]久留米大学高次脳疾患研究所、[3]福間病院

P3-B-085 Habituation of autonomic function to 3 D video stimulation in remitted patients with panic disorder
自律神経指標を用いた寛解期パニック障害患者の感覚刺激に対する慣れの検討

RYO ABE[1], TOSHIKI SHIOIRI[1], ATSUHIKO IIJIMA[2], HIDEAKI KITAMURA[1], MAKI MARUYAMA[1], NAOYA HASEGAWA[1], TAKEHIKO BANDOU[2], TOSHIYUKI SOMEYA[1]
阿部亮[1]、塩入俊樹[1]、飯島淳彦[2]、北村秀明[1]、丸山麻紀[1]、長谷川直哉[1]、板東武彦[2]、染矢俊幸[1]
[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[2]新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理学分野

P3-B-086 Gamma band activity during gaze perception
視線認知における脳波の時間周波数解析

KENJI KIRIHARA[1], TSUYOSHI ARAKI[1], YUKI KAWAKUBO[1], TOSHIAKI ONITSUKA[2], NOBUMASA KATO[1], TETSUO KOBAYASHI[3], KIYOTO KASAI[1]
切原賢治[1]、荒木剛[1]、川久保友紀[1]、鬼塚俊明[2]、加藤進昌[1]、小林哲生[3]、笠井清登[1]
[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学、[2]九州大学大学院医学研究院精神病態医学、[3]京都大学大学院工学系研究科電気工学専攻

発達／摂食障害

2006年9月16日（土） 14：00～15：30 イベントホール

座長：切池信夫（大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学）

P3-B-087 A proton MRS study of autism spectrum disorders
自閉症スペクトラムの ^{1}H-MRS 研究

TARO ENDO[1], TOSHIKI SHIOIRI[1], HIDEAKI KITAMURA[1], TERUO KIMURA[2], SUMIO ENDO[3], TOSHIYUKI SOMEYA[1]
遠藤太郎[1]、塩入俊樹[1]、北村秀明[1]、木村輝雄[2]、遠藤純男[3]、染矢俊幸[1]
[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[2]網走脳神経外科リハビリテーション病院脳神経外科、[3]新潟脳外科病院脳神経外科

P3-B-088 Functional evaluation for the parallel visual pathways in autism spectrum disorder: A VEP study
自閉症スペクトラムにおける並列的視覚路の機能評価：視覚誘発電位を用いた検討

Takako Fujita[1,2], Takao Yamasaki[1], Yoko Kamio[2,3], Shozo Tobimatsu[1]
藤田貴子[1,2]、山崎貴男[1]、神尾陽子[2,3]、飛松省三[1]
[1]九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理、[2]科学技術振興機構、社会技術研究開発センター、[3]九州大学大学院人間環境学研究

P3-B-089 Toward the development of objective assessment technique of communication skills in infants
表情パターン分析による乳幼児のコミュニケーションスキル評価技術の開発に向けて

HIROKAZU DOI[1], SHIHO TOSHITUNA[1], SHOUTA NISHITANI[1], TAKAKAZU ISHIMATSU[2], TAKAHIRO MORIYA[1], TOMOKO HIRANO[1], KAZUYUKI SHINOHARA[1]
土居裕和[1]、年綱志保[1]、西谷正太[1]、石松隆和[2]、守屋孝洋[1]、平野知子[1]、篠原一之[1]
[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経機能学分野、[2]長崎大学工学部 機械制御学研究室

P3-B-090 Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism
成人自閉症患者における血清グルタミン酸レベルの増加

ATSUKO SHINOHE[1], KENJI HASHIMOTO[2], KAZUHIKO NAKAMURA[1], MASATUGU TUJII[3,4], YASUHIDE IWATA[1], HIDEO MATSUZAKI[5], TOSIROU SUGIYAMA[6], MASAUMI IYO[7], NORIYOSI TAKEI[1], NORIO MORI[1]
四戸敦子[1]、橋本謙二[2]、中村和彦[1]、辻井正次[3,4]、岩田泰秀[1]、松崎秀夫[5]、杉山登志郎[6]、伊豫雅臣[7]、武井教使[1]、森則夫[1]
[1]浜松医大・精神神経、[2]千葉大・社会精神保健教育研究センター、[3]中京大学社会学部、[4]浜松医大・子どものこころの発達研究センター、[5]大阪大学大学院医学研究科・子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]あいち小児保健医療総合センター、[7]千葉大・精神

P3-B-091 Subliminal face perception in autism spectrum disorder: An event-related potential study
自閉症スペクトラムの閾下顔知覚に関する事象関連電位の検討

Yoko Kamio[1,2], Takako Fujita[3], Shozo Tobimatsu[3]
神尾陽子[1,2]、藤田貴子[3]、飛松省三[3]
[1]九州大院・人間環境、[2]日本科学技術振興機構、[3]九州大院・医・臨床神経生理

P3-B-092 Frontal lobe functioning in eating disorders: A multichannel near-infrared spectroscopy study
摂食障害における前頭葉機能：多チャンネル近赤外線分光法を用いた検討

TORU UEHARA, Masashi Suda, Makoto Ito, Toshimasa Sato, Masato Fukuda, Masahiko Mikuni
上原徹、須田真史、伊藤誠、佐藤利正、福田正人、三國雅彦
群馬大学医学部精神科

その他・遺伝子解析

2006年9月16日（土） 14：00～15：15 イベントホール

座長：橋本亮太（大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター）

P3-B-093 Inheritance pattern of ChAc in a family in Kagoshima, Japan
鹿児島における有棘赤血球舞踏病家系の遺伝様式について

MIO ICHIBA, Masayuki Nakamura, Shinji Muroya, Emiko Mizuno, Yutaka Kurano, Akira Sano
市場美緒、中村雅之、室屋真二、水野恵三子、倉野裕、佐野輝
鹿児島大院・医歯・精神機能病学

P3-B-094 Associaion of the polymorphisms in the XIST gene and patients with gender identity disorders
性同一性障害とXIST遺伝子多型との関連解析

KYOHEI OTANI[1], HIROSHI UJIKE[1], TOSHIKI SATO[1,3], MIKIYA NAKATSUKA[2], AIKO SASAKI[2], LIN HAO[2], YUJI TANAKA[1], NOBUYUKI OKABE[1], JUNICHIRO OHTA[4], YOSUKE MATSUMOTO[1], SHIGETOSHI KURODA[1]
大谷恭平[1]、氏家寛[1]、佐藤俊樹[1,3]、中塚幹也[2]、佐々木愛子[2]、ハオ林[2]、田中有史[1]、岡部伸幸[1]、太田順一郎[4]、松本洋輔[1]、黒田重利[1]
[1]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学、[2]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室、[3]さとうクリニック、[4]岡山県立岡山病院

P3-B-095 Association between CYP2D6 polymorphisms and personality trail in Japanese
日本人におけるCYP2D6遺伝子型とTCIを用いた人格特性との関係について

KUMIKO IWASHIMA[1], Norio Yasui-Furukori[1], Ayako Kaneda[1,2], Manabu Saito[1,3], Taku Nakagami[1,3], Shoko Tsuchimine[1], Sunao Kaneko[1]
岩島久美子[1]、古郡規雄[1]、金田絢子[1,2]、斉藤まなぶ[1,3]、中神卓[1,3]、土嶺章子[1]、兼子直[1]
[1]弘前大学医学部神経精神医学講座、[2]黒石あけぼの病院、[3]弘前愛成会病院

P3-B-096 Association between CYP2C19 polymorphisms and Harm Avoidance in Japanese
日本人におけるCYP2C19と損害回避の関係

NORIO FURUKORI[1], Ayako Kaneda[1,2], Kumiko Iwashima[1], Manabu Saito[1,3], Taku Nakagami[1,3], Shoko Tsuchimine[1], Sunao Kaneko[1]
古郡規雄[1]、金田絢子[1,2]、岩島久美子[1]、斉藤まなぶ[1,3]、中神卓[1,3]、土嶺章子[1]、兼子直[1]
[1]弘前大学医学部神経精神医学講座、[2]黒石あけぼの病院、[3]弘前愛成会病院

P3-B-097 Differential effect of GRM3 and BDNF genotypes on auditory cortical response to phoneme change
成人男性のミスマッチ反応に及ぼすBDNFおよびGRM3多型の影響

YUKI KAWAKUBO[1], MAMORU TOCHIGI[1], MOTOMU SUGA[1], MASATO KATO[2], MASATO YUMOTO[3], KENJI ITOH[4], TSUKASA SASAKI[1], NOBUMASA KATO[1], KIYOTO KASAI[1]
川久保友紀[1]、栃木衛[1]、管心[1]、加藤正人[2]、湯本真人[3]、伊藤憲治[4]、佐々木司[1]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]
[1]東京大院・医・精神、[2]都立墨東病院・精神、[3]東京大院・医・検査、[4]東京大院・医・音声言語

電気けいれん療法

2006年9月16日（土） 14：00～15：15 イベントホール

座長：本橋伸高（山梨大学大学院医学工学総合研究部）

P3-B-098 Increase of neurogenesis by electroconvulive seizure is dependent on MAP kinase
電気けいれんによる神経新生増加はMAP kinaseを介する

MASAFUMI KODAMA, SHIGETOSHI KURODA
児玉匡史、黒田重利
岡山大学・医・精神神経

P3-B-099 Two schizophrenia cases with hyperthermia following mECT
mECT後に一過性の熱発を認めた統合失調症の2症例

TOMOHISA TAKAHASHI[1], takehito sawamura[2], masaaki shizukuishi[2], syoujirou sawada[2], tatuhiko gotou[2], yoshihisa morisaki[1], souitirou nomura[3]
高橋知久[1]、澤村岳人[2]、雫石正明[2]、澤田正二郎[2]、後藤達彦[2]、森崎善久[1]、野村総一郎[3]
[1]自衛隊東北方面衛生隊、[2]自衛隊仙台病院、[3]防衛医科大学校精神科

P3-B-100 Effects of successful electroconvulsive therapy on cerebral morphology: a voxel-based analysis
電気けいれん療法が全脳の形態へ及ぼす影響

YURIKO MOZUE[1,2], YASUHIKO SUDO[1], RYUJI ISHIDA[1], LINA ORIKABE[3], YOUICHIRO TAKAYANAGI[1], HIDENORI YAMASUE[3], YUJI OKAZAKI[1], NOBUTAKA MOTOHASHI[2], MASAAKI MATSUSHITA[1]
茂末諭理子[1,2]、須藤康彦[1]、石田竜二[1]、織壁里名[3]、高柳陽一郎[1]、山末英典[3]、岡崎祐士[1]、本橋伸高[2]、松下正明[1]
[1]東京都立松沢病院精神科、[2]山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学、[3]東京大学大学院医学系研究科臨床神経精神医学

P3-B-101 A case of oral cenesthopathy with chronic pain remitted by brief pulse electroconvulsive therapy
パルス波電気けいれん療法により口腔内セネストパチーに伴う慢性疼痛が軽快した一例

YUKIKO MORIKAWA, AKIHISA AKAHANE, YASUHISA KITAZAWA, YUKAKO WATANABE, KENICHI MATUMURA, SHINICHIRO NANKO
森川雪子、赤羽晃寿、北澤康久、渡邊由香子、松村謙一、南光進一郎
帝京大学医学部精神神経科

P3-B-102 Variations of bispectral index (BIS) by ECT in treatment-resistant depressed patients
難治性うつ病におけるECT後のBIS値の変動について

HIDEMICHI SUGA[1], YOSHIHITO SAWAGUCHI[2], KEN OSHITA[1]
須賀英道[1]、沢口義人[2]、大下顕[1]
[1]京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大学大学院工学研究科電気工学専攻複合システム論講座

神経伝達物質、修飾物質

P3-N-001 Effect of sex difference on neuropeptide levels in rat brain treated with NMDA-R antagonist MK-801

TAKESHI KATO[1], MOMHAMMAD ARIF[1], Md. MAHIUDDIN AHMED[1], TOSHIYUKI CHIKUMA[2]
加藤武[1]、アリフモハンマド[1]、アハメドMd.マヒューディン[1]、知久馬敏幸[2]
[1]横浜市大院・総合理・自然情報、[2]昭和薬科大学・衛生化学

P3-N-002 Inhibitory effects of epigallocatechin-3 gallate on the exocytosis in adrenal chromaffin cells.

NOBUYUKI SASAKAWA, NORIE MURAYAMA, ATSUKO OTSUKA, MITSUNORI HAYASHI, KONOSUKE KUMAKURA
笹川展幸、村山典恵、大塚温子、林光紀、熊倉鴻之助
上智大学　生命科学研究所　神経化学

P3-N-003 Characterization of exocytotic events in ventral midbrain dopaminergic neurons.

KONOSUKE KUMAKURA, SATOSHI YAMADA, MIZUKI SEKIGUCHI, NORIE MURAYAMA, NOBUYUKI SASAKAWA
熊倉鴻之助、山田哲史、関口瑞季、村山典恵、笹川展幸
上智大学　生命科学研究所　神経化学

P3-N-004 *CRF receptor antagonist attenuates LPS-induced increase of GTP cyclohydrolase I expression.*

YOKO KANEKO[1], KEIJI MORI[1], AKIRA NAKASHIMA[1], IKUKO NAGATSU[2], AKIRA OTA[1]
金子葉子[1]、森啓至[1]、中島昭[1]、永津郁子[2]、太田明[1]
[1]藤田保健衛生大学医学部生理学１、[2]藤田保健衛生大学医学部解剖学２

P3-N-005 Neuronal effects of phytoestrogen.

Akiko S Shingo[1], SHOZO KITO[2]
新郷明子[1]、鬼頭昭三[2]
[1]兵庫大・健康科学部・脳科研、[2]順心会　幸生病院

P3-N-006 A novel N-glycan structure containing β1,3-galactose residue in the mouse cerebral cortex

KAZUHIRO IKENAKA[1], TOMOHIRO TORII[1,2,3], AKIHIRO ISHII[1,2], TOSIFUSA TODA[3], YOSHIE TAKAKI[4], SHUICHI TSUJI[4], SEIJI HITOSHI[1,2]
池中一裕[1]、鳥居知宏[1,2,3]、石井章寛[1,2]、戸田年総[3]、高木淑江[4]、辻崇一[4]、等誠司[1,2]
[1]生理研・分子神経生理、[2]総研大・生命科学、[3]老人研・老化ゲノムマーカー研究チーム、[4]東海大・糖鎖工学研究施設

P3-N-007 Effects of selective gliotoxins on extracellular D-serine contents in the rat medial frontal cortex

SHIGEHIRO OGATA, Sotaro Kanematsu, Takahisa Fujihira, SUMIKAZU ISHII, Asami Umino, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa
小方茂弘、兼松宗太郎、藤平隆久、石井澄和、海野麻未、山本直樹、西川徹
東京医科歯科大学医学部

P3-N-008 PGE2 produced by late induced COX-2 stimulates hippocampal neuron loss after seizure.

TAKAKO TAKEMIYA[1,2], Michiyo Maehara[3], Kiyoshi Matsumura[4], Hiroko Sugiura[1], Shin Yasuda[1], Kanato Yamagata[1]
竹宮孝子[1,2]、前原通代[3]、松村潔[4]、杉浦弘子[1]、安田新[1]、山形要人[1]
[1]東京都神経研・神経薬理、[2]東京女子医科大学・第一生理、[3]東京女子医科大学・中央検査部、[4]大阪工業大学・情報科学

P3-N-009 Learning and memory dysfunction induced by L-dopa chronic treatment and oxidative property of L-dopa

DAISUKE OKATOMI, YORITAKA ONZAWA, YASUHIRO KIMURA, KENJI KIHIRA
岡冨大輔、隠沢和恭、木村康浩、木平健治
広島大院・医歯薬・薬学専攻

細胞分化

P3-N-010 A necdin/MAGE family gene in Dictyostelium discoideum

HIDEO TANIURA, YUKIO YONEDA
谷浦秀夫、米田幸雄
金沢大学院・自然科学・分子作用学

P3-N-011 Biochemical and cell biological analyses of septins in rat brain

HIDENORI ITO[1], IKUKO IWAMOTO[1], RIKA MORISHITA[1], KOSUKE MIZUTANI[2,3], YOSHINORI NOZAWA[3], TOMIKO ASANO[1], Koh-ichi NAGATA[1]
伊東秀記[1]、岩本郁子[1]、森下理香[1]、水谷晃輔[2,3]、野澤義則[3]、浅野富子[1]、永田浩一[1]
[1]愛知県コロニー・研・神経制御、[2]岐阜大院・医・泌尿器、[3]岐阜県国際バイオ研究所

P3-N-012 Royal jelly enhances neuronal differentiation of cultured neural stem cells

NORIKO HATTORI[1,2], YOKO ARAKI[2], TAKASHI SAKAMOTO[2], SATOSHI MISHIMA[2], HIROSHI NOMOTO[1], SHOEI FURUKAWA[1]
服部徳子[1,2]、荒木陽子[2]、坂本貴[2]、三島敏[2]、野元裕[1]、古川昭栄[1]
[1]岐阜薬大院・薬・分子生物学、[2]アピ株式会社長良川リサーチセンター

P3-N-013 Olig2+ progenitors differentiate to astrocyte and involve in glia scar formation in the adult cortex

KOUKO TATSUMI[1], Hirohide Takebayashi[2], Takayuki Manabe[1], Kazuhiro Ikenaka[2], Akio Wanaka[1]
辰巳晃子[1]、竹林浩秀[2]、眞部孝幸[1]、池中一裕[2]、和中明生[1]
[1]奈良県立医科大学・医・解剖、[2]自然科学研究機構・生理学研究所・分子神経生理研究部門

P3-N-014 Nicotine inhibits neurogenesis and plasticity in the hippocampus

SHOZO KITO[1], AKIKO SHINGO[2]
鬼頭昭三[1]、新郷明子[2]
[1]順心会　幸生病院、[2]兵庫大学　健康科学部

P3-N-015 The effect of Notch signaling activation on the EGF-responsive cells in developing mouse cerebellum

KENICHI SEKIMOTO[1], TAKAYUKI OKANO-UCHIDA[1], MASASHI KURACHI[1], TATSUYA ISO[2], MASAHIKO KURABAYASHI[2], SHIGERU SAITO[3], FUMIO GOTO[3], YASUKI ISHIZAKI[1]
関本研一[1]、岡野- 内田孝幸[1]、倉知正[1]、磯達也[2]、 倉林 正彦[2]、斉藤繁[3]、後藤文夫[3]、石崎泰樹[1]
[1]群馬大学大学院医学系研究科分子細胞機能学、[2]群馬大学大学院医学系研究科臓器病態内科学、[3]群馬大学大学院医学系研究科麻酔神経科学

P3-N-016 Lineage analysis of Olig2-expressing cells in the mouse caudal brainstem

KAZUYO IKEDA[1,2], KATSUHIKO ONO[1], HIROHIDE TAKEBAYASHI[1], SHIGEKI KURIYAMA[2], KAZUHIRO IKENAKA[1]
池田和代[1,2]、小野勝彦[1]、竹林浩秀[1]、栗山茂樹[2]、池中一裕[1]
[1]生理学研究所・分子神経生理部門、[2]香川大学医学部第3内科

P3-N-017 Expression and function of *Drosophila* MAGE in the nervous system

ISAO NISHIMURA, JUNYA SAKODA, KAZUAKI YOSHIKAWA
西村伊三男、迫田順哉、吉川和明
大阪大・蛋白研・神経発生制御

P3-N-018 Expression pattern of IGFBPL-1 in the developing mouse cerebral cortex

YUKO GONDA[1], Hitoshi Sakurai[1], Hidenori Tabata[1], Itsuki Ajioka[1], Kazunori Nakajima[1,2]
權田 裕子[1]、桜井準[1]、田畑秀典[1]、味岡逸樹[1]、仲嶋一範[1,2]
[1]慶應義塾大学 医学部 解剖学教室、[2]東京慈恵医科大学 DNA 医学研究所 分子神経生物学研究部門

P3-N-019 Comprehensive characterization of mouse neural stem cells differentiated from ES cells into neurons.

RYOSUKE TATSUNO[1], Masahiro Otsu[2], Tomoaki Sai[2,3], Kuniko Akama[1], Megumi Nakamura[4], Tosifusa Toda[4], Takashi Nakayama[5], Nobuo Inoue[2]
龍野良佑[1]、大津昌弘[2]、祭友昭[2,3]、赤間邦子[1]、中村愛[4]、戸田年総[4]、中山孝[5]、井上順雄[2]
[1]千葉大院・自然科学・理化学、[2]首都大東京・健康福祉・神経再生、[3]慈恵医科大・医・整形外科、[4]東京都総合老人研・老化プロテオーム、[5]横浜市大・医・生化学

栄養因子、サイトカイン

P3-N-020 *In vivo* neuroprotective effect of pigment epithelium-derived factor (PEDF)

TOMOMI SANAGI[1,2,3], TAKESHI YABE[1,2,3,4], HARUKI YAMADA[1,2,3,4]
佐柳友規[1,2,3]、矢部武士[1,2,3,4]、山田陽城[1,2,3,4]
[1]北里大学大学院感染制御科学府、[2]北里大学北里生命科学研究所、[3]21 世紀 COE プログラム、[4]北里研究所東洋医学総合研究所

P3-N-021 Neuroprotective effect of Sonic hedgehog upregulated in Schwann cells following sciatic nerve injury

MANABU HASHIMOTO, CHIHIRO AKAZAWA, SHINICHI KOHSAKA
橋本学、赤澤智宏、高坂新一
国立精神・神経センター　神経研究所　代謝研究部

P3-N-022 Mechanism of the protective action of 4-methylcatechol on cultured neural stem cells

TOMOMI URANO[1], YOSHIKO FURUKAWA[2], SHOEI FURUKAWA[1]
浦野友美[1]、古川美子[2]、古川昭栄[1]
[1]岐阜薬大院・薬・分子生物学、[2]松山大学・薬・薬理学

P3-N-023 Regulation of microglia-producible neurotrophic factors by neuronal stimulus

KAZUYUKI NAKAJIMA[1,2], SHYUICHI MAEDA[1], YOKO TOHYAMA[1], SHINICHI KOHSAKA[2], TADASHI KURIHARA[1]
中嶋一行[1,2]、前田秀一[1]、遠山陽子[1]、高坂新一[2]、栗原正[1]
[1]創価大学　工学部　生命情報工学科、[2]国立精神・神経センター

P3-N-024 Neonatal Exposure to EGF Receptor Ligands Commonly Produce Later behavioral Impairments in Mice.

NORIKO TSUDA[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], TOSHI KOMURASAKI[3], MAKOTO YOSHIMOTO[3], HIROYUKI NAWA[1,2]
津田法子[1]、水野誠[1,2]、小紫俊[3]、吉本真[3]、那波宏之[1,2]
[1]新潟大学脳研究所分子神経生物学分野、[2]新潟大学超域研究機構、[3]大正製薬（株）医薬研究所標的分子研究室

P3-N-025 Implications of TROY for neurogenesis in the adult subventricular zone

TOMOKO HISAOKA [1], YOSHIHIRO MORIKAWA[1], TADASUKE KOMORI[1], TOSHIO KITAMURA[2], EMIKO SENBA[1]
久岡朋子[1]、森川吉博[1]、小森忠祐[1]、北村俊雄[2]、仙波恵美子[1]
[1]和歌山県立医科大学　第二解剖、[2]東京大学医科学研究所　先端医療研究センター　細胞療法分野

P3-N-026 Neuronal injury by NMDA induces MCP-1 production via astrocytic ERK activation in the slice culture

TAKAHIRO KATAYAMA, EMI SAKAGUCHI, HIROYUKI UCHIDA, SHINYA HOSAKA, MOMOKO ABE, MASABUMI MINAMI
片山貴博、坂口絵美、内田裕之、保坂信哉、阿部桃子、南雅文
北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室

P3-N-027 Roles of p38 MAP kinase in developing mouse brain

MAKOTO HAMANOUE, KENICHIRO SATO, KEN TAKAMATSU
浜之上誠、佐藤健一郎、高松研
東邦大学医学部生理学講座細胞生理学

P3-N-028 Interleukine-31 receptor A is coexpressed with oncostatin M receptor β in the dorsal root ganglia

YOSHIHIRO MORIKAWA, TAKAYOSHI BANDO, TADASUKE KOMORI, EMIKO SENBA
森川吉博、板東高功、小森忠祐、仙波恵美子
和歌山県立医科大学医学部第二解剖

P3-N-029 The Influences of Excess Neuregulin-1 Signaling to Mouse Cognitive and Behavioral Functions

TAISUKE KATO[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], KAZUAKI ARAKI[1], NOBUYUKI TAKEI[1], MIWAKO OZAKI[3], HIROYUKI NAWA[1]
加藤泰介[1]、水野誠[1,2]、荒木一明[1]、武井延之[1]、尾崎美和子[3]、那波宏之[1]
[1]新潟大学脳研究所分子神経生物学分野、[2]新潟大学超域研究機構、[3]早稲田大学先端科学・健康融合研究機構

P3-N-030 Striatal infusion of EGF promotes proliferation of neural stem cells and affects behavioral traits.

ERI NARITA[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], TAKEYOSHI EDA[1], AKIYOSHI KAKITA[3], HIROYUKI NAWA[1,2]
成田絵里[1]、水野誠[1,2]、江田岳誉[1]、柿田明美[3]、那波宏之[1,2]
[1]新潟大学脳研究所分子神経生物学分野、[2]新潟大学超域研究機構、[3]新潟大学脳研究所脳疾患リソース解析部門

P3-N-031 BDNF-dependent regulation of survival and/or proliferation of cortical neural stem/progenitor cells

Hidefumi Fukumitsu, Mika Sakai, Shoei Furukawa
福光秀文、坂井美香、古川昭栄
岐阜薬科大学・薬・分子生物

運動

P3-N-032 Role of $GABA_A$ receptors in the mediodorsal thalamus in rat turning behaviour

HIROKO IKEDA, AYAKO KOTANI, MICHIKO SATO, NORIAKI KOSHIKAWA
池田弘子、小谷彩子、佐藤充子、越川憲明
日本大学歯学部薬理学教室

P3-N-033 Multi-levers task for motor learning model

NORIHITO SEKI, MASAIE SEKI, MITSUGU YONEDA
関規寛、関昌家、米田貢
金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻

聴覚、前庭感覚

P3-N-034 Hair cell-ASIC is a candidate for the mechano-electric transduction channel of mammalian hair cells

SHINYA UGAWA, YUSUKE ISHIDA, SHOICHI SHIMADA
鵜川眞也、石田雄介、島田昌一
名古屋市立大学・大学院医学研究科・分子形態学

嗅覚、味覚、化学感覚

P3-N-035 The distribution of P2X receptors in the geniculate, petrosal, and trigeminal ganglia of the rat

YUSUKE ISHIDA, SHINYA UGAWA, SHOICHI SHIMADA
石田雄介、鵜川眞也、島田昌一
名古屋市立大学大学院医学研究科分子形態学

神経内分泌

P3-N-037 Isolation and functional analysis of the gene induced by leptin in the hypothalamus

TADASUKE KOMORI[1], ASAKO DOI[2], HIROTO FURUTA[2], KISHIO NANJO[2], EMIKO SENBA[1], YOSHIHIRO MORIKAWA[1]
小森忠祐[1]、土井麻子[2]、古田浩人[2]、南條輝志男[2]、仙波恵美子[1]、森川吉博[1]
[1]和歌山県立医科大学第二解剖、[2]和歌山県立医科大学第一内科

P3-N-038 Thyroid hormone-responsive expression of Sortilin-1 in the developing mouse cerebellum

MASAKI TAKAHASHI[1,2], TAKAYUKI NEGISHI[1], HIDEO TASHIRO[2], TOMOKO TASHIRO[1]
高橋理貴[1,2]、根岸隆之[1]、田代英夫[2]、田代朋子[1]
[1]青山学院大学大学院理工学研究科化学専攻、[2]理化学研究田代分子計測工学研究室

抗精神病薬

P3-N-039 Role of Dopamine in synergistic effects of galantamine and risperisone on phencyclidine-treated mice

DAYONG WANG[1], Yukihiro Noda[2], Yuan Zhou[3], Atsumi Nitta[1], Toshitaka Nabeshima[1]
王大勇[1]、野田幸裕[2]、周園[3]、新田淳美[1]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学、[2]名城大学・薬・病態解析学、[3]中国・東北農業大学・生命・生物化学

P3-N-040 Striatal Epidermal Growth Factor Receptor Activation on Dopamine Metabolism and Functions

MAKOTO MIZUNO[1], Eri Narita[2], Hiroki Kawamura[2], Takeyoshi Eda[2], Hiroyuki Nawa[1,2]
水野誠[1]、成田絵里[2]、川村宏樹[2]、江田岳誉[2]、那波宏之[1,2]
[1]新潟大学超域研究機構、[2]新潟大学脳研究所分子神経生物学分野

P3-N-041 Effects of clozapine on extracellular contents of various amino acids in the rat frontal cortex

HIROSHI SHIRAKU, Takahisa Fujihira, Sotaro Kanematsu, SUMIKAZU ISHII, Asami Umino, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa
白久博史、藤平隆久、兼松宗太郎、石井澄和、海野麻未、山本直樹、西川徹
東京医科歯科大学医学部

P3-N-042 Characterization and genetic intervention of the primary brain cultures from cynomolgus mokeys

FUMIE YASUMOTO[1,3], Takayuki Negishi [2,3], Atsushi Kamiya[4], Shigeru Kyuwa[1], Yasuhiro Yoshikawa[1], Akira Sawa[4,5]
安本史恵[1,3]、根岸隆之[2,3]、神谷篤[4]、久和茂[1]、吉川泰弘[1]、澤明[4,5]
[1]東京大院・農学生命・実験動物学、[2]青山学院大・理工・化学生命・分子神経生物学、[3]日本学術振興会特別研究員、[4]ジョンスホプキンス大・医学部精神科学・細胞分子医学大学院プログラム、[5]ジョンスホプキンス大・医学部神経科学・細胞分子医学大学院プログラム

P3-N-043 Biochemical and behavioral abnormalities in mice suppressed endogenous DISC1 during neurodevelopment

RINA MURAI[1], YUKIHIRO NODA[1,2], KAZUNORI NAKAJIMA[3], AKIRA SAWA[4,5,6], TOSHITAKA NABESHIMA[1]
村井里菜[1]、野田幸裕[1,2]、仲嶋一範[3]、澤明[4,5,6]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学・附属病院薬剤部、[2]名城大・薬・医療連携実習部門・病態解析学、[3]慶応大・医・解剖、[4]ジョンズホプキンス大・医・精神医学部門、[5]ジョンズホプキンス大・医・神経科学部門、[6]ジョンズホプキンス大・医・分子細胞医学プログラム

P3-N-044 Lurasidone Reverses Impairments of Learning and Memory in an Animal Model for Schizophrenia.

TAKESHI ENOMOTO, TADASHI ISHIBASHI, KUMIKO TOKUDA, TAKEO ISHIYAMA, SATOKO TOMA, AKIRA ITO
榎本健史、石橋正、徳田久美子、石山健夫、笘智子、伊藤彰
大日本住友製薬株式会社　薬理研究所　薬理研究第２グループ

P3-N-045 Aripiprazole recovered deficits of prepulse inhibition in dopamine transporter knockout mice

YOSEFU ARIME, MOTOYASU YAMASHITA, SETSU FUKUSHIMA, HIDEAKI KOBAYASHI, YOHTARO NUMACHI, HIROAKI TOMITA, ICHIRO SORA
有銘預世布、山下元康、福島攝、小林秀昭、沼知陽太郎、富田博秋、曽良一郎
東北大・院・精神神経生物学

P3-N-046 ZSET1446 improves the object recognition impairment by repeated methamphetamine treatment in mice

YUKIO ITO, KAZUHIRO TAKUMA, NORITAKA NAKAMICHI, HIROYUKI MIZOGUCHI, TAKU NAGAI, KIYOFUMI YAMADA
伊藤幸男、田熊一敞、中道範隆、溝口博之、永井拓、山田清文
金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学

P3-N-047 Model of schizophrenia induced by perinatal PCP treatment:Histopathological and behavioral analysis

AKIKO NAKATANI[1], HIROYASU MURASAWA[1], KAZUMASA YAMAGUCHI[1], KYOKO FUJIMURA[1], YOSHIMI TATSUMI[2], MORIO TATSUMI[2]
中谷晶子[1]、村澤寛泰[1]、山口和政[1]、藤村京子[1]、巽義実[2]、巽壮生[2]
[1]株式会社日本バイオリサーチセンター、[2]株式会社奈良病理研究所

P3-N-048 Effect of D-cycloserine on extracelluar level of glycine in the prefrontal cortex

HIROYASU MURASAWA, KAZUKAMASA YAMAGUCHI, AKIKO NAKATANI, KYOKO FUJIMURA, TOHRU TOYOSHI
村澤寛泰、山口和政、中谷晶子、藤村京子、豊吉亨
株式会社日本バイオリサーチセンター

坑うつ薬

P3-N-049 Analysis of antidepressants-induced neurogenesis by characterizing the neuronal phenotypes

TOMOYUKI IMAI, Wataru Ukai, Takao Ishii, Shigeki Kurosawa, Toshihiro Yoshinaga, Takafumi Ono, Satoshi Saito, Eri Hashimoto, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito
今井智之、鵜飼渉、石井貴男、黒澤茂樹、吉永敏弘、小野貴文、齋藤諭、橋本恵理、池田官司、齋藤利和
札幌医科大学神経精神医学講座

P3-N-050 Effect of aripiprazole on fluoxetine-induced dopamine increases in the rat prefrontal cortex

TATSUKI YOSHINO[1,2], KOICHI NISIJIMA[2], KATSUTOSHI SHIODA[2], KYOKO KUBOSHIMA[2], SATOSHI KATO[2]
吉野達規[1,2]、西嶋康一[2]、塩田勝利[2]、久保島恭子[2]、加藤敏[2]
[1]自治医大・薬剤部、[2]自治医大・精神医学

P3-N-051 Recovery from stress-like disturbance in the 5-HT neuron and behavioral rhythm by dexamethasone

NORIFUMI SHIMIZU[1], NOBUO IZUMO[2], MINEHIRO MORIYAMA[1], SHIGENORI WATANABE[1], CHIAKI HARA[1]
清水典史[1]、出雲信夫[2]、森山峰博[1]、渡辺繁紀[1]、原千高[1]
[1]第一薬大・薬・薬理、[2]横浜薬大・薬・臨床薬理

P3-N-052 Effects of caffeic acid on behavioral and biochemical responses induced by chronic variable stress

MINORU TSUJI[1,2], TOMOKO TAKEUCHI[1], TERUHIKO MATSUMIYA[2], HIROSHI TAKEDA[1,2]
辻稔[1,2]、竹内智子[1]、松宮輝彦[2]、武田弘志[1,2]
[1]国際医療福祉大学薬学部薬理学分野、[2]東京医科大学薬理学講座

P3-N-053 Determination of paroxetine in a human saliva by the HPLC with a UV detection

SHIGETO YAMADA[1], Toshinori Tsuruta[2], Chunyan Yang[1], Hiroshi Ueki[1], Guangying Li[1], Hiroshi Fujito[2], Takao Somehara[3]
山田茂人[1]、鶴田季典[2]、楊春燕[1]、植木裕司[1]、李光英[1]、藤戸博[2]、染原隆夫[3]
[1]佐賀大学医学部精神医学、[2]佐賀大学医学部薬剤部、[3]福岡済世会病院

P3-N-054 Change of AP-1 in brain of dexamethasone infusion rats

NOBUO IZUMO[1], NORIFUMI SHIMIZU[2], MINEHIRO MORIYAMA[2], SHIGENORI WATANABE[2], CHIAKI HARA[2]
出雲信夫[1]、清水典史[2]、森山峰博[2]、渡辺繁紀[2]、原千高[2]
[1]横浜薬科大学臨床薬理学研究室、[2]第一薬科大学薬学部薬理学研究室

P3-N-055 Effects of SNC80 on hyper-emotional behavior of olfactory bulbectomized mice in the hole-board test

TAKUMA OKA[1], AKIYOSHI SAITOH[1], MITSUHIKO YAMADA[2], MISA YAMADA[2], KOU TAKAHASHI[2], NORITAKA HIROSE[1], JUNZO KAMEI[1]
岡拓磨[1]、斎藤顕宜[1]、山田光彦[2]、山田美佐[2]、高橋弘[2]、廣瀬倫孝[1]、亀井淳三[1]
[1]星薬大・薬物治療、[2]国立精神神経センター・精神保健・老人精神保健

P3-N-056 A possible mechanism underlying the depressive-like state of ovariectomized mice

HIROYUKI YOSHIMURA, NORIKO YAMADA, NAOKO BEKKU, HIROAKI ARAKI
吉村裕之、山田典子、別宮直子、荒木博陽
愛媛大学大学院医学系研究科

P3-N-057 Time-dependent effect of forced swim on the activity in mice HPA axis

KENTAROU USHIJIMA[1], KAZUYA NINOMIYA[1], HIDETO TO[1], SHUN HIGUCHI[1], SHIGEHIRO OHDO[2]
牛島健太郎[1]、二宮一也[1]、藤秀人[1]、樋口駿[1]、大戸茂弘[2]
[1]九州大院・薬・薬物動態、[2]九州大学大学院薬学研究院　薬剤学分野

感情調整薬

P3-N-058 The Proteome Analysis To The Rat Brain Protein After Long-Term Lithium Treatment

MIHO NAKANO[1], KENICHI OSADA [1], ATSUSHI MISONOO[1], KIYOFUMI TAKAHASHI[1], MIHO TAKAHASHI[1], YURIKO OGAWA[1], SHIGETO KANAI[1], DAISUKE TANAKA[1], TAKUJI HISHINUMA[1], YASUO SASUGA[1], HIROYUKI NISHIKAWA[2], HIROAKI MATSUI[3], MITSUHIKO YAMADA[4], MIKIO ASAKURA[1]
中野三穂[1]、長田賢一[1]、御園生篤志[1]、高橋清文[1]、高橋美帆[1]、小川百合子[1]、金井重人[1]、田中大輔[1]、菱沼拓児[1]、貴家康男[1]、西川裕之[2]、松井宏晃[3]、山田光彦[4]、朝倉幹雄[1]
[1]聖マリアンナ医科大学神経精神科、[2]聖マリアンナ医科大学先端医学研究施設、[3]聖マリアンナ医科大学アイソトープ研究施設、[4]国立神経精神センター老人精神保健部

精神異常発現薬

P3-N-059 Phencyclidine-induced gene expression in the thalamus of developing rats

Hironao Takebayashi, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa
竹林裕直、山本直樹、西川徹
東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

P3-N-060 Involvement of GDNF and TNF-α in inhibitory effects of Leu-Ile on methamphetamine-induced dependence

MINAE NIWA[1], ATSUMI NITTA[1], YUICHIRO YAMADA[1], KUNIAKI SAITO[2],
MITSURU SEISHIMA[2], LIYA SHEN[3], YUKIHIRO NODA[1,4], TOSHITAKA NABESHIMA[1]
丹羽美苗[1]、新田淳美[1]、山田裕一郎[1]、斉藤邦明[2]、清島満[2]、LIYA SHEN[3]、野田幸裕[1,4]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部、[2]岐阜大学大学院医学研究科・病態情報解析医学、[3]Laboratory of Cellular Carcinogenesis and Tumor Promotion, Center for Cancer Research, NCI、[4]名城大学薬学部・医薬連携実習部門・病態解析学

P3-N-061 Analysis of gene expression in dopamine or methamphetamine treated dopaminergic neural cells

YASUYUKI IRIE[1], FUYUKI MIYA[2], TATSUHIKO TSUNODA[2], YONEHIRO KANEMURA[3], NAOMASA MIKI[1],
MAKIO SAEKI[4], YOSHINORI KAMISAKI[4]
入江康至[1]、宮冬樹[2]、角田達彦[2]、金村米博[3]、三木直正[1]、佐伯万騎男[4]、上崎善規[4]
[1]大阪大院・医・神経薬理、[2]理化学研究所　遺伝子多型研究センター、[3]国立病院機構　大阪医療センター臨床研究部、[4]大阪大院・歯・薬理

P3-N-062 Clorgyline has a complex mechanism of action to block the behavioral effects of methamphetamine

NOBUE KITANAKA[1], JUNICHI KITANAKA[1], TOMOHIRO TATSUTA[1,2], KANAME WATABE[3],
YOSHIO MORITA[2], MOTOHIKO TAKEMURA[1]
北中順惠[1]、北中純一[1]、立田知大[1,2]、渡部要[3]、守田嘉男[2]、竹村基彦[1]
[1]兵庫医大・薬理、[2]兵庫医大・精神科神経科、[3]室町機械（株）・技術部

P3-N-063 Influence of lobeline on striatal monoamine turnover, locomotor activity, and stereotypy in mice

JUNICHI KITANAKA[1], NOBUE KITANAKA[1], TOMOHIRO TATSUTA[1,2], YOSHIO MORITA[2],
MOTOHIKO TAKEMURA[1]
北中純一[1]、北中順惠[1]、立田知大[1,2]、守田嘉男[2]、竹村基彦[1]
[1]兵庫医大・薬理、[2]兵庫医大・精神科神経科

P3-N-064 Repeated administration of phencyclidine and MK-801 decreases the neurogenesis in the dentate gyrus

KENJI MAEDA[1,2], HARUHIKO SUGINO[1], TSUYOSHI HIROSE[1], HISASHI KITAGAWA[1],
TAKU NAGAI[2], HIROYUKI MIZOGUCHI[2], KAZUHIRO TAKUMA[2], KIYOFUMI YAMADA[2]
前田健二[1,2]、杉野春日子[1]、廣瀬毅[1]、北川久[1]、永井拓[2]、溝口博之[2]、田熊一敞[2]、山田清文[2]
[1]大塚製薬・探索第二研究所、[2]金沢大院・自然科学研究科・病院薬学

中枢刺激薬

P3-N-065 Involvement of glutamatergic-dopaminerigic systems in MDMA-induced psychobehavioral deficits

AKIHIRO MOURI[1], Yukihiro Noda[1,2], Takako Morise[1], Mitsutaka Esaki[1,3], Atsumi Nitta[1], Hiroyuki Kamei[3], Kazuhisa Matsuba[3], Toshitaka Nabeshima[1]
毛利彰宏[1]、野田幸裕[1,2]、森瀬貴子[1]、江崎光剛[1,3]、新田淳美[1]、亀井浩行[3]、松葉和久[3]、鍋島俊隆[1]
[1]名古屋大院・医・医療薬学、[2]名城大学・薬・病態解析学、[3]名城大学・薬・病院薬学

P3-N-066 Fluoxetine and paroxetine but not fluvoxamine reduce methamphetamine preference

YUKIO TAKAMATSU, YUKIKO SAKAKI, YOKO HAGINO, HIDEKO YAMAMOTO, KAZUTAKA IKEDA
高松幸雄、阪木有紀子、萩野洋子、山本秀子、池田和隆
東京都精神研・精神生物学分野

P3-N-067 Effect of methylphenidate on excess extra-vesicular dopamine-induced dopaminergic neurotoxicity

MASATO ASANUMA[1], TAIZO KITA[2], TOSHIYUKI HINA[3], IKUKO MIYAZAKI[1], NORIO OGAWA[1], YOSHIHISA KITAMURA[3,4], TOSHIAKI SENDO[3,4], YUTAKA GOMITA[3,4]
浅沼幹人[1]、喜多大三[2]、日名俊行[3]、宮崎育子[1]、小川紀雄[1]、北村佳久[3,4]、千堂年昭[3,4]、五味田裕[3,4]
[1]岡山大学院・医歯薬・神経情報学、[2]九州栄養福祉大学院・食物栄養学・薬理学、[3]岡山大学院・医歯薬・臨床薬剤薬理学、[4]岡山大学附属病院薬剤部

P3-N-068 Mechanisms for methamphetamine-induced behavioral cross-sensitization to MK-801.

Tomohiro Abekawa, Kouki Ito, Tukasa koyama
安部川智浩、伊藤侯輝、小山司
北海道大学大学院医学研究科　精神医学分野

P3-N-069 Risperidone attenuates MDMA-induced hyperthermia in rats

KATSUTOSHI SHIODA[1,2], Koichi Nisijima[1], Tatsunori Iwamura[3], Kyoko Kubojima[1], Tatsuki Yoshino[1], Satoshi Kato[1]
塩田勝利[1,2]、西嶋康一[1]、岩村樹憲[3]、久保島恭子[1]、吉野達規[1]、加藤敏[1]
[1]自治医科大学精神医学教室、[2]田村市立都路診療所、[3]岐阜薬科大学、[4]自治医科大学病院薬剤部

P3-N-070 Modification of cocaine-induced hyperactivity by serotonin$_{1A}$ receptor agonist/antagonist in mice

SHIGEO NAKAMURA[1], YUKIO AGO[1], AIKO HAYASHI[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]
中村茂生[1]、吾郷由希夫[1]、林藍子[1]、馬場明道[2]、松田敏夫[1,3]
[1]大阪大学院・薬・複合薬物動態、[2]大阪大学院・薬・神経薬理、[3]大阪大学医学系研究科・子どものこころの発達研究センター・動物モデル解析部門

抗てんかん薬

P3-N-071 Effects of antiepileptic drugs on cognitive impairments after repeated ECS-induced seizures in rats

NORIAKI HIDAKA[1], Bingjin Li [2], Katsuya Suemaru[1,2], Hiroaki Araki[1,2]
飛鷹範明[1]、李　炳錦[2]、末丸克矢[1,2]、荒木博陽[1,2]
[1]愛媛大・医・病院薬剤部、[2]愛媛大院・医・臨床薬理薬剤

睡眠薬

P3-N-072 Differential effects of psychological stress and physical stress on sleep pattern in rats

Ranji Cui, Bingjin Li, Katsuya Suemaru, Hiroaki Araki
崔然吉、李炳錦、末丸克矢、荒木博陽
愛媛大院・医・高次脳神経病態制御医学

認知促進薬

P3-N-073 The newly synthesized linoleic acid derivative DCP-LA selectively activates PKC-ε

TAKESHI KANNO, TAKAHIRO YAGUCHI, TOMOYUKI NISHIZAKI
菅野武史、矢口貴博、西崎知之
兵庫医科大院・医・生理

P3-N-074 THE *CIS*-UNSATURATED FREE FATTY ACID DERIVATIVE HEPBA REGULATES α7 NICOTINIC ACH RECEPTOR TRAFFICKING

TAKAHIRO YAGUCHI, TAKESHI KANNO, TOMOYUKI NISHIZAKI
矢口貴博、菅野武史、西崎知之
兵庫医科大院・医・生理学 II

P3-N-075 Effects of ferulic acid on the memory impairment induced by buthionine sulfoximine in mice.

TAKAYOSHI MAMIYA[1], TAKAMASA ASANUMA[1], MITSUO KISE[2], KEIKO MORIKAWA[2], YUKIHIKO ITO[2], HIROMICHI AOTO[2], MAKOTO UKAI[1]
間宮隆吉[1]、浅沼貴公[1]、喜瀬光男[2]、森川桂子[2]、伊藤幸彦[2]、青砥弘道[2]、鵜飼良[1]
[1]名城大・薬・薬品作用、[2]（株）ファンケル　総合研究所

P3-N-076 Performance of rats on a successive delayed matching-to-sample task with visual and auditory stimuli

YUJI TSUTSUI, Kayo Nishizawa
筒井雄二、西澤佳代
福島大学・共生システム理工学類・実験心理

P3-N-077 Oligomeric β-amyloid strongly impaired the spatial memory via cholinergic dysfunction

SHIN ISHIKANE, KATSUNORI IWASAKI, YOSHITAKA YOSHIMITSU, TAKUYA WATANABE, SEIJI FUKUOKA, MISATO YOSHIKAWA, NOBUAKI EGASHIRA, KENICHI MISHIMA, MICHIHIRO FUJIWARA
石兼真、岩崎克典、吉満吉高、渡辺拓也、福岡誠司、吉川弥里、江頭伸昭、三島健一、藤原道弘
福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室

アルコール

P3-N-078 Nicotine and ethanol activate PKA in striatal neurons via dopaminergic synapses

YUICHIRO INOUE[1,2], Lina Yao[2,3], F. Woodward Hopf[2], Antonello Bonci[2], Sawako Inoue[1,2], Toshifumi Kishimoto[1], Ivan Diamond[2,3]
井上雄一朗[1,2]、ヤオリーナ[2,3]、ホプフウッドワード[2]、ボンチアントネロ[2]、井上佐和子[1,2]、岸本年史[1]、ダイアモンドアイバン[2,3]
[1]奈良医大・医・精神医学、[2]カリフォルニア大学サンフランシスコ校、アーネスト・ギャロ研究所、カリフォルニア州、米国、[3]CV セラピューティクス、カリフォルニア州、米国

新規開発薬

P3-N-079 Coenzyme Q_{10}, α-lipoic acid and ferulic acid destabilize preformed β-amyloid fibrils in vitro.

KENJIRO ONO[1], MIE HIROHATA[1], KAZUHIRO HASEGAWA[2], HIRONOBU NAIKI[2], MASAHITO YAMADA[1]
小野賢二郎[1]、廣畑美枝[1]、長谷川一浩[2]、内木宏延[2]、山田正仁[1]
[1]金沢大院・医・脳老化・神経病態、[2]福井大・医・分子病理

P3-N-080 Effect of cilostazol on learning and memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35) in mice.

OSANAO TAKIGUCHI[1], MASAYUKI HIRAMATSU[1,2], HIROMASA MORI[3]
滝口修直[1]、平松正行[1,2]、森啓真[3]
[1]名城大学大学院総合学術研究科生体機能制御学、[2]名城大学薬学部薬品作用学、[3]大塚製薬株式会社応用開発部循環器

アセチルコリン

P3-N-081 Cholinergic regulation of adult hippocampal neurogenesis

SADAHARU KOTANI[1], TOSHIHIKO YAMAUCHI[1], TETSUYUKI TERAMOTO[2], HIROO OGURA[1]
小谷定治[1]、山内敏彦[1]、寺本哲之[2]、小倉博雄[1]
[1]エーザイ・創薬第一研究所、[2]エーザイ　ロンドン研究所

P3-N-082 Effects of streptozotocin-induced diabetes on fear memory and spatial working memory in mice

YURIE CHIBA, SHIGEO MIYATA, NAOKO YAMADA, SHOKO HIRANO, JUNZO KAMEI
千葉由利恵、宮田茂雄、山田尚子、平野祥子、亀井淳三
星薬科大学薬物治療学教室

ノルアドレナリン・アドレナリン

P3-N-083 Control of microglial neurotoxicity via β-adrenergic receptors

KENJI ONO, Emi Sato, Makoto Sawada
小野健治、佐藤愛美、澤田誠
名古屋大学環境医学研究所　生体適応・防御研究部門　脳機能分野

ドーパミン

P3-N-084 The phosphorylation of Ser^{40} of tyrosine hydroxylase has no effect on the stability of the enzyme

AKIRA NAKASHIMA[1], Yoko Kaneko[1], Keiji Mori[1], Toshiharu Nagatsu[2], Akira Ota[1]
中島昭[1]、金子葉子[1]、森啓至[1]、永津俊治[2]、太田明[1]
[1]藤田保健衛生大・医・生理1、[2]藤田保健衛生大・医・薬理

P3-N-085 Dopamine quinone-related neurotoxicity and potential neuroprotective agents

IKUKO MIYAZAKI, MASATO ASANUMA, NORIO OGAWA
宮崎育子、浅沼幹人、小川紀雄
岡山大学院・医歯薬・神経情報学

P3-N-086 MMP-2/9 deficient mice show reduced responses to METH in behavioral changes and dopamine release

HIROYUKI MIZOGUCHI[1,2], KIYOFUMI YAMADA[1,2], MINAE NIWA[1], AKIHIRO MOURI[1], TOMOKO MIZUNO[1], YUKIHIRO NODA[1,4], ATSUMI NITTA[1], SHIGEYOSHI ITOHARA[5], YOSHIKO BANNO[3], TOSHITAKA NABESHIMA[1]
溝口博之[1,2]、山田清文[1,2]、丹羽美苗[1]、毛利彰宏[1]、水野朋子[1]、野田幸裕[1,4]、新田淳美[1]、糸原重美[5]、坂野喜子[3]、鍋島俊隆[1]
[1]名大院・医・医療薬学、[2]金沢大院・自然科学・薬物治療学、[3]岐阜大・医・細胞情報学、[4]名城大・薬・病態解析学、[5]理研・脳科学総合研究センター・行動遺伝学技術開発チーム

P3-N-087 Behavioral pharmacology of plant-derived substances (16): Interaction between menthol and nicotine

Toyoshi Umezu
梅津豊司
（独）国立環境研・化学環境

P3-N-088 Measurement of striatal dopamine release in the freely moving rat with wireless voltammetry

MAKI KAGOHASHI[1], Syunjirou Moizumi[2], Kenji Yoshimi[1,2], Taizo Nakazato[2], Shigeru Kitazawa[2]
籠橋麻紀[1]、茂泉俊次郎[2]、吉見健二[1,2]、中里泰三[2]、北澤茂[2]
[1]順天堂大学大学院　神経学教室、[2]順天堂大学大学院生理学第一教室

P3-N-089 Behavioural characterization of different dopamine D1-like receptors against the D2-like antagonist

KATSUNORI TOMIYAMA[1,2], CHIEKO KAWADA[2], YAEKO OKUDA[3], MITSUHIKO MATSUMOTO[3], NORIAKI KOSHIKAWA[2], JOHN WADDINGTON[4]
富山勝則[1,2]、川田智恵子[2]、奥田八重子[3]、松本光彦[3]、越川憲明[2]、ワディントンジョン[4]
[1]日本大院・総合科学研究科・生命科学、[2]日本大学・歯学部・薬理、[3]日本大学歯学部・口腔外科2、[4]分子細胞治療学RCSI研究所、ロイヤルカレッジオブサージョンズインアイルランド

セロトニン

P3-N-090 Effect of memantine on 3,4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA)-induced hyperthermia

KYOKO KUBOSHIMA[1], KOICHI NISHIJIMA[2], KATSUTOSHI SIODA[2], TATSUNORI IWAMURA[3], TATSUKI YOSHINO[4], SATOSHI KATO[2]
久保島恭子[1]、西嶋康一[2]、塩田勝利[2]、岩村樹憲[3]、吉野達規[4]、加藤敏[2]
[1]自治医科大学大学院医学研究科精神医学講座、[2]自治医科大学精神医学講座、[3]岐阜薬科大学、[4]自治医科大学付属病院薬剤部

P3-N-091 Involvement of the serotonergic system in impulsive behaviors of an animal model for AD/HD

TAKU YAMAGUCHI[1], Hiroko Togashi[2], Kohtaro Konno[1], Hirokazu Matsuzaki[1], Yu Ohmura[1], Machiko Matsumoto[1], Takeshi Izumi[1], Mitsuhiro Yoshioka[1]
山口拓[1]、冨樫広子[2]、今野幸太郎[1]、松崎広和[1]、大村優[1]、松本真知子[1]、泉剛[1]、吉岡充弘[1]
[1]北海道大学大学院医学研究科神経薬理学分野、[2]北海道医療大学大学院薬学研究科病態生理学講座

ヒスタミン

P3-N-092 Effect of H1 receptors blockage on social isolation-induced behavioral changes

EIKO SAKURAI, FEIYONG JIA, HONGMEI DAI, MOTOHISA KATO, TOMOHIRO OKUDA, ATSUO KURAMASU, NOBUYUKI OKAMURA, TAKEHIKO WATANABE, KAZUHIKO YANAI
櫻井映子、賈飛勇、代紅梅、加藤元久、奥田友宏、倉増敦朗、岡村信行、渡邉建彦、谷内一彦
東北大院・医・機能薬理

GABA

P3-N-093 Stimulation of proliferation by GABAergic signals in murine neural progenitor cells

Masaki Fukui, Keisuke Tamaki, Kohei Yoshida, Yukio Yoneda
福井正樹、玉置啓祐、吉田浩平、米田幸雄
金沢大・院・自然科学・薬物学

アミノ酸（グルタミン酸関連）

P3-N-094 Metabotropic glutamate receptors expressed in murine neural progenitor cells

KOHEI YOSHIDA, KEISUKE TAMAKI, MASAKI FUKUI, SAYAKA MAEDA, YUKIO YONEDA
吉田浩平、玉置啓祐、福井正樹、前田紗弥香、米田幸雄
金沢大院・自然科学・薬物学

P3-N-095 Enhanced expression of RNase-L via NMDA receptor activation in cortical neurons in vitro and in vivo

CHIE SUGIYAMA[1], YUKIO YONEDA[2], KIYOKAZU OGITA[1]
杉山千絵[1]、米田幸雄[2]、荻田喜代一[1]
[1]摂南大・薬・薬理、[2]金沢大院・自然科学・薬物

P3-N-096 High throughput $[Ca^{2+}]_i$ assay with rat primary cultured neurons

KAZUMI KOGA, TOSHIFUMI KIMURA, YUKI IWAHORI, HISASHI OHTA
古閑一実、木村敏史、岩堀有希、太田尚
万有製薬（株）・薬理研

P3-N-097 A potentiator of AMPA receptors, PEPA, accelerates the extinction of fear memory in mice

KO ZUSHIDA, KEIJI WADA, MASAYUKI SEKIGUCHI
圖子田康、和田圭司、関口正幸
国立精神・神経センター・神経研・疾病四部

P3-N-098 Importance of lighting condition in maternal care as well as the offspring's anxiety and memory

SHIGERU TOKI[1], SHIGERU MORINOBU[1], AKIHIRO IMANAKA[1], SHIGETO YAMAMOTO[1], SHIGETO YAMAWAKI[1], KEN-ICHI HONMA[2]
土岐茂[1]、森信繁[1]、今中章弘[1]、山本茂人[1]、山脇成人[1]、本間研一[2]
[1]広大院医神経精神医科学、[2]北海道大学・医学研究科・統合生理学講座

オピオイド

P3-N-099 Release of tissue plasminogen activator in the nucleus accumbens by drugs of abuse

MINA ITO, TAKU NAGAI, HIROYUKI MIZOGUCHI, KAZUHIRO TAKUMA, KIYOFUMI YAMADA
伊藤美奈、永井拓、溝口博之、田熊一敏、山田清文
金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学

P3-N-100 Apomorphine into the i.c.v. attenuates CPA induced by naloxone in a single morphine exposure

Yoichi Kawasaki[1], Hiroaki Araki[2], Toshiaki Sendo[1], Yutaka Gomita[1]
河崎陽一[1]、荒木博陽[2]、千堂年昭[1]、五味田裕[1]
[1]岡山大院・医歯薬・臨床薬剤薬理、[2]愛媛大学医学部附属病院 薬剤部

神経ペプチド

P3-N-101 Effects of nociceptin on β-amyloid peptide (25-35)-induced learning and memory impairment

MASAYA MIWA[1], HIROAKI TAMURA[2], TOSHITAKA NABESHIMA[3], MASAYUKI HIRAMATSU[1,2]
三輪将也[1]、田村洋明[2]、鍋島俊隆[3]、平松正行[1,2]
[1]名城大学大学院総合学術研究科生体機能制御学、[2]名城大学薬学部薬品作用学、[3]名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部

P3-N-102 Increase in galanin mRNA abundance in several hypothalamic nuclei by fasting

TAKESHI NIKI, TOMOHIRO SHIIYA, HIROSHI HIGUCHI
仁木剛史、椎谷友博、樋口宗史
新潟大院・医歯・薬理学

P3-N-103 Altered pattern of light-induced gene expression in the SCN in PACAP-deficient mice

CHIHIRO KAWAGUCHI[1], NORIHITO SHINTANI[1], YASUSHI ISOJIMA[2,3], RIE TSUCHIDA[1], HITOSHI HASHIMOTO[1,4], YUKIHIKO SUGIMOTO[5], KATSUYA NAGAI[2], AKEMICHI BABA[1]
川口ちひろ[1]、新谷紀人[1]、礒島康史[2,3]、土田理恵[1]、橋本均[1,4]、杉本幸彦[5]、永井克也[2]、馬場明道[1]
[1]大阪大院・薬・神経薬理、[2]大阪大・蛋白研、[3]理研・ゲノム科学総合研究センター、[4]大阪大院・医・子どものこころの発達研究センター、[5]京都大院・薬・生体情報制御

P3-N-104 Morphological aberration of hippocampal synapse in HCNP precursor transgenic mouse

Noriyuki Matsukawa[1], Koji Takada[1], Yoshifumi Arai[2], Hideo Shimizu[3], Kosei Ojika[1]
松川則之[1]、高田幸児[1]、新井義文[2]、清水秀夫[3]、小鹿幸生[1]
[1]名古屋市立大学　神経内科、[2]名古屋市立大学　臨床病理学、[3]名古屋市立大学　共同研究教育センター

P3-N-105 Antidepressant-like effects of glucagon-like peptide-2 in the forced swim test in mice.

TAKASHI IWAI, Yuko Kasuya, Saori Narita, Kazushi Jin, Jun-Ichiro Oka
岩井孝志、粕谷優子、成田早織、神和司、岡淳一郎
東京理科大学薬学部薬理学研究室

神経栄養因子

P3-N-106 Circadian changes of neurotrophin levels in various brain regions of young rats

RITSUKO KATOH-SEMBA[1], Chiaki Nakagawa[1], Michiko Hamatake[1], Masako Tsuzuki[1], Satoshi Ichisaka[2], Yoshio Hata[3]
仙波りつ子[1]、中川千玲[1]、濱武通子[1]、続木雅子[1]、一坂吏志[2]、畠義郎[3]
[1]愛知県コロニー　発達障害研究所、[2]鳥取大・医・生命・神経生物、[3]鳥取大院・医・機能再生・生体高次機能

P3-N-107 Transcriptional regulation of neurotrophin-3 (NT-3) gene by Sp3 and Sp4 in neurons

DAICHI HARA, NAOKI ISHIMARU, AKIKO TABUCHI, MASAAKI TSUDA
原大智、石丸直樹、田渕明子、津田正明
富山大院・医学薬学研究部・分子神経生物学研究室

P3-N-108 Necessity but not sufficiency of neuronal NOS for genipin-induced neuritogenesis in PC12 cells

KENZO CHIBA[1,3], MATSUMI YAMAZAKI[1], HIDESHI IHARA[2]
千葉賢三[1,3]、山崎眞津美[1]、居原秀[2]
[1]北陸大・薬・生化、[2]大阪府大・理・生物科学、[3]北陸大フロンティア

P3-N-109 Genipin induces anti-apoptotic modulation through NO-cGMP pathway in 6-hydroxydopamine-treated cells

MATSUMI YAMAZAKI[1], KENZO CHIBA[1,2]
山崎眞津美[1]、千葉賢三[1,2]
[1]北陸大学薬学部生化学教室、[2]北陸大学学術フロンティア研究組織

P3-N-110 Conditional Transgenic Mouse Lines Carrying Mutated EGF Receptors : Neuro-Behavioral analysis.

HARUNO KUMAGAI[1], TAISUKE KATO[1], KAZUAKI ARAKI[1], NOBUYUKI TAKEI[1,2], HIROYUKI NAWA[1,2]
熊谷春乃[1]、加藤泰介[1]、荒木一明[1]、武井延之[1,2]、那波宏之[1,2]
[1]新潟大院・脳研・分子神経生物学、[2]新潟大学超域研究機構

P3-N-111 Secondary structure analysis of Humanin, a neuroprotective peptide

TAKAKO NIIKURA[1], TSUTOMU ARAKAWA[2], HIROHISA TAJIMA[1], YOSHIKO KITA[1]
新倉貴子[1]、荒川力[2]、田島裕久[1]、喜多淑子[1]
[1]慶應義塾大学医学部薬理学、[2]アライアンス　プロテイン　ラボラトリーズ

転写制御因子

P3-N-112 Mechanism and role of the *Bmal1* oscillation

Masaaki IKEDA[1,2], YOSHIHIRO NAKAJIMA[3], MEGUMI KUMAGAI[1,2], Haiyuan Xu[1,2], Fang Yang[1,2], Yoshihiro Ohmiya[3], MASAHIKO NOMURA[1]
池田正明[1,2]、中島芳浩[3]、熊谷恵[1,2]、徐海源[1,2]、楊芳[1,2]、近江谷克裕[3]、野村正彦[1]
[1]埼玉医科大学ゲノム医学研究センター分子時計プロジェクト、[2]埼玉医科大学医学部生理、[3]産業技術総合研究所セルエンジニアリング研究部門セルダイナミクス研究グループ

P3-N-113 Transcriptional of gicerin/CD146 gene and its signaling pathways

EIICHI TAIRA[1], Keiko Kohama[2], Eiichi Tachikawa[1], Kenzo Mizuma[2], Yukiko Kondo[1], Kouichiro Wada[2], Yoshinori Kamisaki[2]
平英一[1]、小浜恵子[2]、立川英一[1]、水間謙三[2]、近藤ゆき子[1]、和田孝一郎[2]、上崎善規[2]
[1]岩手医科大学・医・薬理学講座、[2]大阪大学・歯・薬理学講座

痛覚

P3-N-114 Inhibitory effects of antidepressants on P2X4 receptor: a novel mechanism in neuropathic pain relief

KENICHIRO NAGATA, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE
永田健一郎、津田誠、井上和秀
九州大学大学院薬学府医療薬科学専攻薬効解析学

抄録

プレナリーレクチャー
招待講演
教育講演
シンポジウム

The Role of Dopamine in Neuropsychiatric Disorders - A New Perspective.

Arvid Carlsson

The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.

Dopamine is involved in a variety of centrsl nervous functions and neuropsychiatric disorders. In research into underlying pathogenetic mechanisms and treatment strategies the dopamine receptors are playing a major role. This research has largely focused on the five subtypes of dopamine receptors identified by molecular biology.. Among these the dopamine D2 subtype plays a special role, given that this subtype is a common target for the current antipsychotic drugs. In the 1960s into the 1970s strong emphasis was placed on this particular subtype, and this resulted in an effort by the pharmaceutical industry to develop more and more selective and potent antagonists acting on this subtype. However this did not result in any marked improvement in the treatment of schizophrenia, suggesting some fault in the basic concept. The serendipitous discovery of clozapine, which is clearly superior to the previous antipsychotic agents, at least with respect to the virtual absence of extrapyramidal side effects, gave the research a new direction, inspired by the fact that clozapine has the ability to block not only dopamine but also serotonin and noradrenaline receptors. Thus a series of "atypical" antipsychotic agents were developed, with some improvement regarding e g extrapyramidal side effects, though with appearance of other side effcts (weight gain, diabetes II). The dogma gained acceptance that serotonin and perhaps also noradrenaline receptors were necessary for an "atypical" antipsychotic profile. Even though this might be at least partly true one has overlooked the fact that an atypical profile can be obtained even in the absence of other than dopamine D2/D3 receptor antagonism, namely, in the case of a number of benzamide derivatives.

We have now taken into consideration the distinction between synaptic and extrasynaptic (or "volume") dopaminergic transmission in an attempt to explain "typical" vs. "atypical" antipsychotic profiles. This has opened up a new perspective that may well have implications beyond the dopaminergic system. This development has also led us to formulate a new dopamine hypothesis of schizophrenia, where the primary aberration is a deficient synaptic dopaminergic transmission, which is responsible for negative symptoms; the positive symptoms are secondary and are induced by a feedback-induced increase in the presynaptic dopaminergic tone. This feedback response will partly or wholly compensate for the deficient synaptic transmission, but will also elevate the extrasynaptic transmission. The latter response is proposed to be responsible for the positive psychosis symptoms.

The distinction between synaptic and extrasynaptic transmission appears also to prove helpful for the understanding of the complex symptomatology of other neuropsychiatric disorders, such as Parkinsonism with L-DOPA-induced dyskinesias, and Huntington's disease.

Molecular, Cellular, and Circuit Mechanisms for Hippocampal Memory

Susumu Tonegawa

The Picower Institute for Learning and Memory
RIKEN-MIT Neuroscience Research Center
Howard Hughes Medical Institute
Department of Biology and Department of Brain and Cognitive Sciences
Massachusetts Institute of Technology

We study molecular, cellular, and neuronal circuit mechanisms underlying acquisition, consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in rodents. Our primary approach is to generate cell type and adult-restricted knockout mice and characterize them using multifaceted methods including molecular and cellular biology, *in vitro* and *in vivo* electrophysiology, confocal and two photon microscopy and behavioral tasks. The data obtained to date indicate that NMDA receptor-mediated synaptic plasticity in area CA1 plays a pivotal role in special and other hippocampus dependent learning and memory. The same receptors and synaptic plasticity in area CA3 are dispensable for the acquisition of reference memory, but play an important role in "pattern completion"-based memory recall as well as in rapid , one trial-based learning. NMDA receptor function in dentate gyrus (DG) is also dispensable for reference memory, but is important in "pattern separation." These studies attest the power of this multi-faceted approach in identifying mechanisms underlying cognition.

IP_3 receptor/Ca^{2+} channel: from its discovery to establishment of new concept

Katsuhiko Mikoshiba

[1]Division of Molecular Neurobiology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo
[2]Laboratory of Developmental Neurobiology, RIKEN Brain Science Institute

We have been working on P400 protein, deficient in Purkinje-neuron-degenerating mutant mice (Dev. Neurosci. 2, 254-275 1979). We purified the P400 into homogeneity and we discovered that P400 is IP_3 receptor and determined the whole sequence (Nature 342, 32-38, 1989). Purified IP_3 receptor (IP_3R) when incorporated into lipid bilayer works as an IP_3 induced Ca^{2+} release channel (J. Biol. Chem. 266, 1109-1116, 1991) and overexpression of IP_3R enhances IP_3 binding and channel activity (Neuron 5, 11-18, 1990) suggesting that IP_3R is a Ca^{2+} release channel. Antibody blocks Ca^{2+} oscillation indicating it works as Ca^{2+} oscillator (Science 257, 251-255, 1992). IP_3R has unique properties: CryoEM study shows that IP_3 R contains multiple cavities inside with so many pore on the surface (J. Mol. Biol. 336, 155-164, 2004); IP_3R allosterically changes its form reversibly (square-windmil form) (J. Biol. Chem. 278, 52881-52889, 2003); IP3R is functional even though it is fragmented by proteases into several pieces (J. Biol. Chem. 274, 316-327, 1999); Contrary to the traditional concept that ER forms a meshwork inside cells, vesicular ER exists and moves rapidly along microtubles using kinesin motor (J. Cell Sci. 117, 163-175, 2004); the extremely high IP_3 binding affinity sequence in the IP_3 binding region is covered with a suppressor sequence at the N-terminal side of IP_3 binding core (J. Biol. Chem. 277,8106-8113,2003, 278, 16551-16560, 2003). X ray analysis of crystal structure of IP_3 binding core and N-terminal side of IP_3 binding core has unique property which can interact with many molecules (Nature 420, 696-700, 2002) (Molecular Cell 17, 193-203 2005).

Developmental study shows that IP_3R is involved in fertilization (Science 257, 251-255, 1992, Science 292, 920-922, 2001) and is essential for determination of dorsoventral axis formation (Science 278, 1940-1943, 1997) and its downstream target is NFAT (nuclear factor of activated T cell) (Nature 417 295-299 2002). We introduced CALI (choromophore assisted laser inactivation) technique and found that the IP_3R1 at growth cone is involved in the neurite extension (Science 282 1705-1808 1998). IP_3R1 is involved in neuronal plasticity: LTD (long term depression) in the cerebellum requires IP_3R1 since KO mice shows absence of LTD (J. Neurosci. 18 5366-5373 1998) and LTP in the hippocampus is enhanced (Learning & Memory 7, 312-320, 2000). We found that spine specificity is determined by IP_3R1 (Nature 408, 584-588, 2000). Double homozygous mutant of IP_3R2 and IP_3R3 shows deficit of saliva secretion and gastric juice secretion, suggesting IP_3Rs are essential for exocytosis (Science 309 2232-2234 2005). ERp44 works as a redox sensor in the ER which binds to luminal part of IP_3R1 and regulates its activity (Cell 120, 85-98, 2005). We developed IP_3 indicator (called IRIS) using the IP_3 binding core. Our data completely changes our traditional concept that IP_3 oscillation results in calcium oscillation, but that gradual accumulation (gradual increase) of IP_3 results in Ca^{2+} oscillation (J. Cell Biology in press). IP_3 not only releases Ca^{2+}, but also releases IRBIT from IP_3R. IRBIT regulates IICR but also works as a third messenger to enchance the Na, Bicarbonate co-transporter which regulates pH inside cells (PNAS in press). Thus it is clear that IP_3R works as a signaling center inside the cell by interacting with many molecules like "Calcio-signalsome".

The Creating Brain: The Neuroscience of Genius

Nancy C. Andreasen

Andrew H. Woods Chair of Psychiatry at the University of Iowa Carver College of Medicine

This presentation will review empirical and theoretical work concerning the nature of creativity and its relationship to mental illness. It will discuss the definition of creativity and the factors that reinforce it or diminish it. Through a combination of empirical data and case studies, it will examine the nature of the creative personality and the creative process. Although creativity (referred to as "genius" throughout most of the 19th and early 20th centuries) requires above average intelligence, it is qualitatively different. Creativity, in its essence, is the capacity to perceive novel relationships and ideas and to use or express them in a way that is esthetically pleasing or intellectually useful. The creative personality is adverturesome and open to experience. Subjective accounts indicate that the creative process frequently arises from preconscious or unconscious sources. Neuroimaging studies suggest that the neural basis for the ability to perceive novel relationships may arise from intense interaction between heteromodal association cortices.

Examination of the relationship between "nature and nurture" in the etiology of creativity suggests that neither is solely dominant and that both are important; creativity was have a familial component. Examination of the relationship between creativity and mental illness indicates that creative writers have an increased incidence of mood disorder, but that there may be a relationship between creativity in math and physics and schizophrenia.

References

Andreasen NC (1987): Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry;* 144(10):1288-1292

Andreasen NC (2005): The Creating Brain: The Neuroscience of Genius. Washington, DC: The Dana Press

Molecular Motors, KIFs and Neuronal Function: Higher Brain Function, Brain Wiring and Activity dependent Neuronal Survival

Nobutaka Hirokawa

Department of Cell Biology and Anatomy, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Neurons transport and sort various proteins and lipids following synthesis as distinct kinds of membranous organelles, protein complexes and mRNA protein complexes to the axon and dendrites. This intracellular transport is fundamental for neuronal morphogenesis, functioning and survival. To elucidate this mechanism we have identified and been characterizing kinesin superfamily proteins, KIFs, usig molecular cell biology, molecular genetics, biophysics and structural biology.

In the axon KIF1A and KIF1B β transport synaptic vesicle precursors and play essential roles on neuronal function and survival. KIF1B β is also a responsible gene of a human hereditary neuropathy. In contrast in dendrites KIF17 conveys NMDA type glutamate receptors, important for memory and learning, through the interaction with scaffolding protein complex and NR2B. Transgenic mice overexpressing KIF17 improved spatial and working memories. On the other hand, KIF5 transports AMPA type glutamate receptors via GRIP1 and GluR2 interaction. Our recent study unraveled also that KIF5 transports mRNAs such as CaMKII α mRNA and Arc mRNA in dendrites through the interaction of KIF5 tail and a large RNA-transporting protein complex ($\sim$ 1000s) containing proteins involved in RNA transport, protein synthesis, RNA helicases, hnRNPs and RNA associated proteins. In terms of the mechanism of directional transport toward the axon vs dendrite several mechanisms may work together, one by selective recognition of microtubules rails in the axonal initial segment via motor domain and the other by regulation via binding to the cargo.

Further, we elucidated unexpected significant functions of KIFs. The middle motor domain type KIF2A is fundamental for neuronal migration and brain wiring by suppressing elongation of axon collaterals through depolymerizing microtubules in growth cones. During development KIF3 suppresses tumorigenesis in the neuroepithelium by transporting N cadherin - β catenin complex, which works in the nucleus as a transcriptional factor and enhances cell proliferation as a signaling molecule down stream of Wnt canonical pathway, from cytoplasm to the plasma membrane. KIF4 controls the activity-dependent survival of neurons by regulating PARP-1 activity in brain development. Thus, KIFs play a number of significant roles not only on various cell functions by transporting important membranous organelle, protein complexes, and mRNAs in the axon and dendrites but also on fundamental developmental events such as left-right asymmetry, brain wiring, suppression of tumorigenesis, activity dependent neuronal survival and higher brain functions.

Selected references

Hirokawa ***JCB*** 94: 129 '82; Hirokawa et al. ***Cell*** 56: 867 '89; Aizawa et al. ***JCB*** 119: 1287 '92; Nangaku et al. ***Cell*** 79: 1209 '94; Okada et al. ***Cell*** 81: 769 '95; Hirokawa ***Science*** 279: 519 '98; Nonaka et al. ***Cell*** 95: 829 '98; Okada and Hirokawa ***Science*** 283: 1152 '99; Kikkawa et al. ***Cell*** 100: 241 '00; Setou et al. ***Science*** 288: 1796 '00; Nakagawa et al. ***Cell*** 103: 569 '00; Kikkawa et al. ***Nature*** 411: 439 '01; Zhao et al. ***Cell*** 105: 587 '01; Setou et al. ***Nature*** 417: 83 '02; Homma et al. ***Cell*** 114: 229 '03; Okada et al. ***Nature*** 424: 574 '03; Nakata and Hirokawa ***JCB*** 162:1045 '03; Ogawa et al. ***Cell*** 116: 591 '04; Kanai et al. ***Neuron*** 43: 513 '04;Nitta et al. ***Science*** 305:678'04;Teng et al. ***Nat Cell Biol.*** 7:474 '05; Tanaka et al. ***Nature*** 435: 172 '05; Okada et al. ***Cell*** 121: 633 '05; Hirokawa and Takemura ***Nat Rev Neurosci*** 6: 201 '05;Hirokawa et al. ***Cell*** 125:33 '06; Midorikawa et al. ***Cell*** 125:371 '06

ENDOPHENOTYPES IN GENETIC SEARCH : THE EXAMPLE OF SCHIZOPHRENIA

F. THIBAUT

University Hospital Ch Nicolle and CH le Rouvray,
INSERM U614, University of Medicine, Rouen, France

Twin and adoption studies, as well as familial clustering, have supported a genetic etiology for schizophrenia. The possible involvement of numerous interactive genes that have minor effects, the putative role of environmental influences and the lack of precise phenotype definition have made classical genetic studies quite unproductive.

We have conducted genetic studies using two strategies :

(1) a search for trait markers or indices of genetic risk that can be measured in asymptomatic individuals as well as schizophrenic subjects and which are closer to the primary effects of susceptibility genes than clinical symptoms. This is called the endophenotype strategy.

(2) a search for an association between chromosomal anomalies and schizophrenia that may help in identifying susceptibility genes for schizophrenia. The increased prevalence of schizophrenia among patients with the 22q11 interstitial deletion associated with DiGeorge syndrome has suggested the existence of one or several susceptibility genes for schizophrenia in this region.

Our results will be reported and discussed.

調査／実験研究の進め方

古谷野亘

聖学院大学

人間の意識や行動、社会現象を扱う科学においても、研究の目的は現象に内在する法則性を明らかにすることである。実践的ないし臨床的な研究であれば、法則性を利用して、より効果的な介入方法の開発に進むことになる。

法則性を確証するためのもっとも一般的な方法は実験である。既存の知識の体系の上に立って仮説を作り、実験によってその検証を行うのである。実験をできないことが多い社会・行動科学では、実験に代えて調査を行い、仮説検証を行う。そして、実験的なコントロールに代えて統計的なコントロールを行い、交絡要因の影響を取り除いて、変数間の"純粋な"関係を取り出し、法則的な知識としていく。そのとき、どの変数を取り上げ、どの変数との関係を解明するかは、モデルによって決まる。実験の場合でも、どの変数を取り上げ、どの変数について実験的なコントロールを行うかを決めるのはモデルである。

モデルは研究する現象の範囲を定め、その現象をどのような変数の組み合わせによってとらえるかを明確にする。モデルが適切なものであれば、モデルによって現象を説明し、現象に内在する法則性を明らかにすることができる。モデルはそれまでの知識をもとに組み立てられるものであるから、当然そこには先行研究の知見が反映されていなければならないし、さらにいくつかの新しい仮説が含まれているはずである。

明示的なモデルを用意するということは、モデルに含まれない変数を意図的に無視することでもある。人間の意識や行動、社会現象は、無限の要因の連鎖と広がり、個別性をもった非常に複雑な現象であるから、変数の取捨選択は不可避である。たとえば、調査票にない変数を分析することはできないが、かといって調査票を無限に大きくできるわけではないし、実験条件を無限に複雑化することもできない。明示的で理論的なモデルを用意するとは、変数の取捨選択を意識的に、そして理論的に行うということである。

統計解析と多重比較

橋本修二

藤田保健衛生大学医学部衛生学講座

医学･医療分野のデータは様々であるが、用量群、時点、項目などが複数という場合がほとんどである。たとえば、対照群、低用量群、高用量群ごとにヘモグロビンの測定データがある。このデータの統計解析では、ヘモグロビンの各用量群間の差に興味があり、このとき多重性という問題が生ずる。多重性に関するQ（question）も様々であるが、おおむね3点に代表され、以下に簡単なA（answer）とともに示す。

Q1:多群の比較にt検定を使っていけない理由は？　A1:多重性を考慮すべき場合に、それを考慮していないから。Q2：多重比較検定の使い分けは？　A2：解析目的、事前情報、手法の前提から使い分ける。Q3:多重比較をするときの注意点は？　A3:2群比較のときと同じ点に注意、それ以外に検出力が高くない点。

ここでは、これらのQとAの意味を解説する。まず、検定の基礎を準備した上で、多重性について説明する。検定を繰り返すと、全体としての第1種の過誤（本当は差なしのとき、差ありと判定する誤りの確率）は個々の検定のそれよりも必ず大きくなる現象がある。この現象が多重性であるが、常に問題になるわけではない。この議論がQ1に関する解答となる。多重比較の手法として、Bonferroni補正したt検定の繰り返し、Scheffe検定、Tukey検定、Dunnett検定、Williams検定などが代表的である。これらの手法は前提に違いがあり、解析目的と事前情報から使い分けることになる。これがQ2の主な解答となる。また、手法適用上の問題として、正規性や等分散性の崩れなどがある。この対処として、多重比較にもノンパラメトリックな手法がある。これがQ2とQ3の両方に関わる解答である。最後に、多重比較に関する話題として、多重性と解析目的の検証性、多段階手順、推論の多重性の種類などを取り上げる。以上を通して、統計解析における多重性への対処について、基礎からより包括的な事項までを議論する。

精神薬理学の領域における動物モデル－その妥当性と問題点

山本経之

長崎国際大学薬学部薬理学研究室

新薬の有効性は臨床試験によって決定されるが、臨床試験への橋渡しの重要な役割を動物モデルが担ってきた。その中にあって、ヒトと動物の違いは決定的である－との考えから、精神疾患の動物を用いての研究は説得力に欠けるとの意見もある。しかし、精神疾患を「行動の異常」として捉え、精神疾患の成因は環境/stressに対する適応不能である－との立場から眺めると、基本的な精神活動についてヒトと動物との間には生物学的類似性が見えてくる。近年の精力的なゲノム解読の研究成果は遺伝情報で見る限りヒトと動物との違いが数%程度しか無い事を明らかにし、金科玉条の「決定的な種の違い」も怪しくなっている。

動物モデルの妥当性は、P.Willnerの唱える1) Predictive validity, 2) Face validity, 3) Constructive validityの側面から評価する事が出来る。不安の動物モデルは、これまで電撃shockを用いてのGellerまたはVogel typeのコンフリクトモデルが繁用されてきた。このモデルは接近－回避型の不安モデルと考えられ、benzodiazepine系抗不安薬の前臨床評価法として有用性は高いが、serotonin系抗不安薬の評価法としては不向きである。また物理的不快刺激を動因とするprocessにも、臨床上の病的不安のそれと異なる点が問題である。これに対し高架式十字迷路試験は、物理的な不快刺激の負荷を必要としていない。これは、動物が生得的に持っている探索動因に基づく接近行動と、開放された高所から生れる不安・恐怖からの回避行動との間で見られる緩和な接近－回避型の不安モデルと考えられる。しかし、このモデルは新規環境/stressの一過性負荷時における行動変容を利用したものであるが、病的不安は反復的なstress負荷が基本にある。従って、より妥当性の高い病態モデルの確立を試みるには、既存薬の効果判定に基準を置くだけではなく、臨床に則したstressor導入の工夫が必要である。不安障害には、危険性の過大視や将来の予期不安等の認知の歪み、古典的条件付けに基づく回避行動など多くの構成要因が考えられる。動物モデルが包含する要因の解析や臨床上同じcategoryに入る治療薬の作用態度の相違は、精神疾患のheterogeneousな一面を解く重要な鍵と成る可能性もある。本講演では動物モデルのヒトへの外挿の際の諸問題を探ってみたい。

CYPシステムと向精神薬の薬物動態

染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野

向精神薬の効果や副作用発現には著しい個体差や人種差があり、その背景に遺伝要因が関与していることが1960年代後半に明らかにされた。それ以降チトクロームP450 (CYP) など向精神薬の代謝に関わる酵素活性の個体差ならびにその遺伝子多型の研究が盛んに行われ、それらが向精神薬の効果や副作用の個体差に関連していることが明らかにされている。

CYPは生物界に広く分布する一群のヘムタンパク質である。還元型で一酸化炭素と結合して450nmに極大を持つ特徴的な吸収スペクトルを示し、可溶化されたものがb型チトクロームの吸収スペクトルを示すことから「チトクローム P450」という名称が定着した。CYPにはCYP1、CYP2、CYP3といったファミリーがあり、またCYP1には1Aと1Bの2つ、CYP2には2A、2B、2C、2D、2Eをはじめとし現在少なくとも13、CYP3には3Aというサブファミリーがあり、さらにその中にいくつかの分子種が存在する。

最もよく研究されてきた分子種はCYP2D6であり、50種以上の基質が知られている。向精神薬では2級アミンTCAの水酸化、パロキセチンやハロペリドールなどである。また3級アミン三環系抗うつ薬 (TCA) の脱メチル化は3A4、2C19、1A2が、多くのベンゾジアゼピン系薬物の代謝には3A4や2C19が関与する。リスペリドンの代謝には2D6、3A4、クエチアピンの代謝には主に3A4、オランザピンの代謝には3A4、1A2、2D6の関与が示唆されるなど、多くの向精神薬の代謝に関与している。

CYPはまた多くの薬物や嗜好品による誘導や阻害を受けて薬物相互作用を生む。例えば2D6はパロキセチンによって阻害され、1A2はフルボキサミンによって阻害される一方喫煙により誘導される。3A4はケトコナゾール、グレープフルーツなどによって阻害される一方、カルバマゼピン、リファンピシンなどによって誘導を受ける。

当日は、主要な向精神薬の代謝経路におけるCYPの関与、各CYP分子種の遺伝子多型と薬物代謝に及ぼす影響、向精神薬の効果や副作用との関連などについて概説する。

基礎医学者のためのエビデンス精神医療入門

古川壽亮

名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学分野

EBMは「直感、非系統的観察、病態生理学的機序、あるいはエキスパートのオピニオンのみでは臨床判断の十分な基盤とならない、臨床判断は適切に施行された臨床研究によるエビデンスに基づかなくてはならない」と主張される(Guyatt, 1992)。EBMとは目の前の患者の診療上生じる臨床疑問にエビデンスをふまえて適切に答えるためのknow-howであると換言することが出来る。
本学術講演では、なぜEBMが叫ばれるようになったかの歴史的経緯を簡単に振り返った後、実際のEBMの実践方法を見て行く。EBMの実践は、臨床疑問の4つの領域と、その解決の雨の4つのステップの、4×4表で考えると、理解しやすい。

	診断	治療	予後	副作用
Step I	臨床疑問を解答可能な形で定式化する			
Step II	エビデンスを効率よく検索する			
Step III	批判的吟味	批判的吟味	批判的吟味	批判的吟味
Step IV	目の前の患者様に適用する			

本講演で取り上げる臨床例は、41歳、女性で、

主訴：腰が痛いため、元気が出ない、憂うつ、食欲がなくて体重が17kg減った。
病歴：39歳時左側腹部から背部にかけて発疹が出現、帯状疱疹と診断され加療されたが発疹消褪後も痛みが取れないため、麻酔科受診し入院。初診時から抑うつ状態が強かった。硬膜外ブロックなど施行するも疼痛に著変なく、2ヶ月後退院。この時点で帯状疱疹罹患前の体重56kgが39kgに減っていた。
退院後近医にて硬膜外ブロック、星状神経節ブロックなど行うも症状軽減を認めず、当院精神科に紹介受診した。

という方である。もしこのような方が来院した時、どのような治療を考慮できるか、電子的文献検索と批判的吟味を含めて具体的なEBMの実践方法を提示したい。

先天性神経筋伝達分子欠損症のRNA・タンパク病態

大野欽司

名古屋大学大学院医学系研究科　神経遺伝情報学

神経筋接合部は中枢神経シナプスの良好なモデルであり、中枢神経シナプスに発現する分子、及び、そのパラログの多くは神経筋接合部において最初に同定・解析されている。本講演では、神経筋接合部の5種類の分子の先天的欠損によって起きるcongenital myasthenic syndromes (CMS) の病態を紹介する。

神経終末におけるacetylcholine (ACh) 再合成酵素、choline acetyltransferase (ChAT) の遺伝子変異により、神経筋信号伝達が障害される。精製組み換え変異ChATの解析にて、酵素動態異常が認められる。

神経筋接合部では、acetylcholinesterase (AChE) catalytic subunitはcollagen Qを介してシナプス基底膜に係留している。Collagen Qの遺伝子変異により終板AChE欠損症となり、acetylcholine receptor (AChR) の開口時間が異常延長する。

AChRを構成するα, β, δ, εサブユニットのミスセンス変異によりAChRのチャンネル開口時間が異常に延長、または短縮し、神経筋信号伝達を障害する。高濃度のACh存在下に単一チャンネルを記録することにより、個々のチャンネルの動態パラメータを調べることができる。また、AChRサブユニットのナンセンス変異などは終板AChR欠損症を惹き起こす。

AChRを終板に集積させるrapsynの遺伝子変異も終板AChR欠損症の原因となる。変異rapsynはAChRとの結合を阻害する。

骨格筋膜電位依存性ナトリウムチャンネルのgain-of-function変異は、高カリウム性周期性四肢麻痺、先天性パラミオトニア、potassium-aggravated myotoniaの原因となる。一方、loss-of-function変異は、AChRによる終板脱分極を筋膜全般に伝えることができなくなり、神経筋接合部分子欠損と区別ができない病態を呈する。

これらの分子欠損には予期せぬRNAスプライシング異常によるものがあり、それらの病態も紹介をする。CMSにおいては、神経筋信号伝達に関わる酵素・リガンド結合性イオンチャンネル・電位依存性イオンチャンネル・細胞内構造タンパク・細胞外構造タンパクの各種欠損が認められ、そのアッセイ手法は中枢神経を含むシナプス全般の生理研究と病態研究への応用が可能と思われる。

エンドフェノタイプを利用した精神障害ゲノム研究の総論

The use of endophenotypes to understand the genetic basis of mental disorders

岩田仲生、池田匡志、鈴木竜世、山之内芳雄、北島剛司、岸太郎、川島邦裕
Nakao Iwata, Masashi Ikeda, Tatsuyo Suzuki, Yoshio Yamanouchi, Tsuyoshi Kitajima, Taro Kishi, Kunihiro Kawashima

藤田保健衛生大学医学部精神医学教室
Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine

精神疾患の病態解明を目指した取り組みが様々な方法論で行われてきたが、未だに明確な結論に至っていない。これは精神医学の基本問題である診断概念と生物学的基盤との不一致が予想以上に大きかったためと考えられる。診断基準で定義された疾患表現型と特定の生物学的機構とをある程度結び付けることが現時点での医科学の到達点として克服できていない。昨今研究の方向性はこうした疾患概念そのものではなく、疾患と原因の病態生理との中間に位置する表現型としてのエンドフェノタイプに関心が向くようになってきた。診断そのものとの関連を明確に示す事ができなくとも今あるヒトの表現型であれば同定することは可能でその表現型から再度疾患概念を再定義すればこれらの困難を乗り越えていく可能性はある。本シンポジウムでは昨今のエンドフェノタイプとその生物学的基盤に関する本邦での最先端の研究を紹介することによって今後の精神疾患の病態基盤解明への展望について議論を深めていきたい。
序論として1. エンドフェノタイプの定義とこれまでの成果2. 特にエンドフェノタイプを規定する遺伝子探索の成果3. それぞれのエンドフェノタイプと候補遺伝子や機構について概説する。

Although many efforts to elucidate the pathophysiology of mental disorders are performed in various methodological approaches, it remains unknown the cause of psychiatric diseases. The reason is that the disease phenotype which defined by clinical aspect does not reflect its real biological pathophysiology. To date, medical science could not implicate clinical diagnostic category as the biological basic mechanisms. Recent research become focused on the endophenotype which defined by the biological mechanisms and exit between disease phenotype and the pathophysiology. If the endophenotype can identified by concrete biological basis, it might be possible to redefine the disease phenotype more biological basis and develop further understanding of the psychiatric diseases.

Specifying the complex genetic architecture of the "fuzzy" clinical phenotype of schizophrenia is an imposing problem. Utilizing metabolic, neurocognitive, and neurophysiological "intermediate" endophenotypic measures offers significant advantages from a statistical genetics standpoint. Endophenotypic measures are amenable to quantitative genetic analyses, conferring upon them a major methodological advantage compared with largely qualitative diagnoses using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health, 4th Edition (DSM-IV). Endophenotypic deficits occur across the schizophrenia spectrum in schizophrenia patients, schizotypal patients, and clinically unaffected relatives of schizophrenia patients. Neurophysiological measures, such as P50 event-related suppression and the prepulse inhibition (PPI) of the startle response, are endophenotypes that can be conceptualized as being impaired because of a single genetic abnormality in the functional cascade of DNA to RNA to protein. The "endophenotype approach" is also being used to understand other medical disorders, such as colon cancer, hemochromatosis, and hypertension, where there is interplay between genetically conferred vulnerability and nongenetic stressors. The power and utility of utilizing endophenotypes to understand the genetics of schizophrenia is discussed in detail in this article.

This article reviews the concept of an endophenotype, with particular reference to heritability as well as diagnostic specificity. An endophenotype need not be heritable, for example, the possible influence of in utero viral infections for schizophrenia. However, heritability is a useful characteristic for a potential endophenotype, as it can be studied in relation to a plausible candidate gene. It should be noted that the traditional methods of demonstrating heritability, eg, twin studies, can be supplemented with DNA sequence studies, suggesting heritability. Endophenotypes need not be specific to a given nosological class of psychiatric disorders, as these classes do not reflect biological categories. Evidence for two useful schizophrenia endophenotypes, the P50 abnormalities and cognitive deficits, is summarized.

リスペリドンの治療効果におけるドパミン関連遺伝子多型の関与の検討
Effect of Variants in Dopamine Related Genes on Treatment Response to Risperidone

池田匡志[1,2]、山之内芳雄[1]、吉村玲児[3]、橋本修二[4]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、木下葉子[1]、中村純[3]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]
Masashi Ikeda[1,2], Yoshio Yamanouchi[1], Reiji Yoshimura[3], Shuji Hashimoto[4], Tatsuyo Suzuki[1], Tsuyoshi Kitajima[1], Yoko Kinoshita[1], Jun Nakamura[3], Norio Ozaki[2], Nakao Iwata[1]

[1]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室、[2]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野、
[3]産業医科大学医学部精神医学教室、[4]藤田保健衛生大学医学部衛生学講座
[1]Department of Psychiatry, Fujito Health University School of Medicine, [2]Department of Psychiatry and Molecular Psychiatry, Nagoya University School of Medicene, [3]Department of Psychiatry, University of Occupational and Environmental Health, [4]Department of Hygiene, Fujita Health University School of Medicine

【目的】Risperidone（RIS）は代表的な第二世代抗精神病薬の一つであり、従来の抗精神病薬に比べ、効果に優れ、副作用が少ないと報告されている。この有効性にはドパミンD2受容体以外の親和性の高さが一因と推定されている。また、最近のD2受容体の細胞内伝達系に関する薬理学的検討によれば、D2受容体を介した行動、神経発達や抗精神病薬の効果発揮にAKT/GSK3カスケードが重要な働きを有することが報告されている。
本研究では、ドパミン関連遺伝子（ドパミン受容体遺伝子（DRD1-DRD5）、AKT1、GSK3β遺伝子）に存在する遺伝子多型が、統合失調症患者へのRIS治療における臨床的効果を予測できる可能性について検討した。また、より包括的な結果を得るため、臨床情報を考慮に入れた解析を行った。
【対象・方法】本研究は、藤田保健衛生大学、名古屋大学、産業医科大学の各倫理審査委員会の承認を得た上で、122例のfirst-episode, drug naïveな統合失調症患者に対し、文書による説明と同意を得て行った。8週間RIS単剤投与を行い、投与前後で陽性陰性症状評価尺度(PANSS)を用いて精神症状を定量的に評価し、改善率を求めた。20個ドパミン関連遺伝子多型とRIS 8週間投与によるPANSS改善率との関連を、患者背景による要因を考慮して、重回帰分析にて解析した。
【結果】DRD2とAKT1上の2個の多型(TaqIA、AKT1-SNP5)が有意な予測因子である可能性が示唆された。A1/A1 (TaqIA)とC/C (AKT-SNP5)genotypeを持つサンプルは、それを持たないサンプルに比べ、PANSS改善率が高かった。
【考察】ドパミン関連遺伝子の中で、2個の多型がRIS治療反応性を予測できる可能性が示唆された。他の民族を用いたサンプルによる追試と、機能的意義を同定することで、個々人に最適の治療を事前に予測できるいわゆるテーラーメイド医療の足がかりになる可能性を持つと考えられる。

Objective: Abnormalities in dopaminergic transmission systems have been hypothesized to be involved in the pathophysiology of schizophrenia and mechanism of clinical response of antipychotics in this condition. Aside from five distinct dopamine receptors (D1-D5 receptors), recent investigations indicate that the AKT/GSK3 signaling cascade plays an important role in dopaminergic systems. Here we conducted a pharmacogenetic study to evaluate whether variants in dopamine related genes (dopamine receptor genes (DRD1-DRD5), AKT1 and GSK3β genes) can predict the improvement with risperidone (RIS) treatment for schizophrenia.
Method: One hundred and twenty one first-episode, neuroleptic-naïve schizophrenia patients were treated with RIS monotherapy for 8 weeks, and clinical symptoms were evaluated by PANSS. Twenty variants in these genes were genotyped, and multiple linear regression analysis was performed.
Results: Two SNPs (TaqIA in DRD2 [A2>A1] and AKT1-SNP5 [T>C]) were significant predictors for treatment response to RIS. The patients with A1/A1 genotype of TaqIA and C/C genotype of AKT1-SNP5 showed better improvement than those without these genotypes.
Conclusions: We have identified possible predictor SNPs in DRD2 and AKT1 for RIS treatment in Japanese schizophrenia patients. Further study will be required for conclusive results to elucidate the relation of DRD2 and AKT1 to schizophrenia for use in personalized medicine.

統合失調症の探索眼球運動異常とエンドフェノタイプ

The exploratory eye movement dysfunction of schizophrenia as an endophenotype

高橋栄[1]、小島卓也[1,4]、内山真[1]、有波忠雄[2]、豊田倫子[3]、吉川武男[3]

Sakae Takahashi[1], Takuya Kojima[1,4], Makoto Uchiyama[1], Tadao Arinami[2], Tomoko Toyota[3], Takeo Yoshikawa[3]

[1]日本大学 医学部 精神科、[2]筑波大学 人間総合 遺伝医学、[3]理化学研究所 脳科学総合研究センター、[4]大宮厚生病院

[1]Dept. of Psychiatry, Nihon Univ., School of Med., [2]Dept. of Med. Genetics, Inst. of Basic Med. Sci., Univ. of Tsukuba, [3]Lab. for Mol. Psychiatry, RIKEN Brain Sci. Inst., [4]Omiya Kosei Hospital

現時点において、いくつかの中間表現型を用いた統合失調症・感受性遺伝子の検索がなされている。統合失調症の病因には異種性が存在すると考えられており、統合失調症自体を表現型にした場合の感受性遺伝子の同定が困難である理由の一つと考えられる。統合失調症の中間表現型が注目される理由は、より同質の表現型と考えられるからである。したがって、中間表現型を用いた研究において最も重要なことは、どのような中間表現形を用いるかである。統合失調症・感受性遺伝子の検索に適した中間表現型は、以下の条件を満たす必要があると思われる。1）統合失調症に特異的で、2）遺伝要因の影響を強く受ける素因マーカーであること、すなわち、統合失調症と遺伝的に関係していること、である。

これまでの我々の研究から、探索眼球運動は上記の条件を満たしていると考えられる。よって、我々は「探索眼球運動を用いたQTL連鎖解析」を施行した。その結果、探索眼球運動と22q11の連鎖が示唆された（Am J Med Genet 2003)。22q11は、velocardiofacial syndromeの場所である。velocardiofacial syndromeの10%が統合失調症様の精神症状を呈する。この場所には、COMT、PRODH、ZDHHC8などの有望な候補遺伝子も存在する。

上記のZDHHC8に関しては、マウスの探索活動と関係しているという報告がある（Nature Genetics 2004)。この報告において、ZDHHC8･ノックアウトマウスは新しい環境での探索活動が低下すると述べられている。我々が行っている探索眼球運動検査も、検者の問いに対する探索的な眼の動きをみているものであり、統合失調症の探索的な眼球運動は健常者より低下している。よって、上記の連鎖解析およびZDHHC8の機能解析の結果より、探索眼球運動とZDHHC8に何らかの関係がある可能性が考えられる。探索眼球運動とZDHHC8の関連が認められれば、探索眼球運動を中間表現型として統合失調症とZDHHC8との相関も検討できる可能性がある。現在、我々は日本人および中国人・統合失調症家系を用いた探索眼球運動異常とZDHHC8の相関研究を行っている。

Several researchers have reported genomic approaches to schizophrenia using an endophenotype. One of the most important causes of conflicting results in the genetic study of schizophrenia may be the potential etiological heterogeneity of schizophrenia. The genetic complexity of schizophrenia may be simplified by focusing on an endophenotype of schizophrenia. An endophenotype suitable for identifying genes of schizophrenia should meet the following criteria: 1) it is specific to schizophrenia and 2) it is associated with the genetic etiology of schizophrenia.

Based on previous findings of our exploratory eye movement (EEM) studies, the EEM dysfunction met the above criteria. Therefore, we performed QTL linkage analysis using the EEM dysfunction (Am J Med Genet, 2003). As a result, the EEM dysfunction was linked to chromosome 22q11. Submicroscopic deletions at chromosome 22q11 cause velocardio-facial syndrome (VCFS/DiGeorage syndrome: DGS), and ten percent of VCFS patients are psychotic. Moreover, there are candidate genes: COMT, PRODH or ZDHHC8, etc. in chromosome 22q11.

ZDHHC8-knockout mice had a gene dosage-dependent decrease in exploratory activity in a new environment (Nature Genetics, 2004). Our EEM study also pays attention to exploratory eye movements for a question of an examiner. The number of exploratory eye movements is decreased more than normal controls. Thus the EEM dysfunction may relate to ZDHHC8. We are analyzing the relationship between the EEM dysfunction and ZDHHC8 using Japanese and Chinese schizophrenia families. It may lead to gene identification in schizophrenia.

神経栄養因子遺伝子多型と脳形態

Neurotrophic factor genetic polymorphism and brain morphology

山末英典[1]、栃木衛[1]、管心[1]、井上秀之[1]、笠井清登[1]、佐々木司[2]
Hidenori Yamasue[1], Mamoru Tochigi[1], Motomu Suga[1], Hideyuki Inoue[1], Kiyoto Kasai[1], Tsukasa Sasaki[2]

[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[2]東京大学保健センター
[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate school of Medicine, University of Tokyo, [2]Health Service Center, University of Tokyo

近年、統合失調症などの機能性精神疾患と関連が深い神経心理検査所見や脳画像所見を中間表現型として、遺伝子多型との関連を検討する研究が盛んに行われている。神経可塑性などとの関連が指摘されるBDNF遺伝子のval66met多型についても、エピソード記憶や海馬機能および海馬形態などの個人差に影響することが、白色人種における検討から報告された。統合失調症の海馬体積減少は非罹患近親者などでも報告され、少なくともある程度は遺伝要因を反映する所見と考えられている。また、海馬と並んで扁桃体も神経可塑性が豊富な部位として知られるが、同遺伝子多型の関与は不明であった。そこで我々は、まず日本人の健常成人142名を対象とし、BDNFval66met多型が扁桃体、海馬の体積に及ぼす影響を、MRI画像上での手書きの関心領域法による体積測定を用いて検討した。遺伝子多型の影響は、先行研究と同様のMet-carriersとVal/Valの2群比較でも、Met-alleleのdose-effectによる3タイプに分けた検討でも行ったが、BDNF val66met多型の脳形態への影響は、頭蓋内容積の個人差・年齢・性別などの影響を制御した上でも、海馬・扁桃体のいずれについても有意水準にいたらなかった($p > 0.2$)。方法論的差異や人種差が結果の違いに表れたことも考えられるが、今回の検討からは、少なくとも日本人の健常者では、BDNFval66met多型の海馬・扁桃体体積への影響が否定的であることが示唆された。さらに当日は、海馬・扁桃体以外の領域への同遺伝子多型の影響、脳形態や神経発達との関連の深いBDNF以外の遺伝子多型と脳形態との関連、統合失調症患者群における遺伝子多型の影響、などについて検討した結果も紹介して考察を述べる。

Recent neuroimaging studies have reported that Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met genotype involves in individual variability of hippocampal function and morphology in healthy individuals. The aims of current study are to replicate the previous hippocampal findings in a Japanese population using manually traced volumetry and to examine whether the genotype involves in individual variability in amygdala volume, a brain structure revealing abundant neural plasticity comparable to hippocampus. Here we show a lack of association between the BDNF val66met genotype and the manually measured volumes of amygdala and hippocampus in 142 healthy young adult Japanese individuals. The present findings suggest a lack or weak involvement of the BDNF val66met genotype on volumes of hippocampus and amygdala in healthy individuals. Since previous studies reported significant ethnic differences in the distribution of the genotype, possible ethnicity effect on the current results cannot be excluded. In addition, the methodological differences between present and previous studies might contribute to the findings. In the symposium, we will further introduce and discuss the results from our additional studies examining possible genotype effects on the other brain structure and in patients with schizophrenia.

統合失調症関連遺伝子多型の脳形態・機能に及ぼす影響：COMT,DISC1,BDNF多型について

The effects of polymorphisms of schizophrenia susceptibility genes on human brain functions and morphology

大西隆
Takashi Ohnishi

国立精神・神経センター武蔵病院
Department of Radiology, National Center Hospital of Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

統合失調症は行動レベルでの異常により規定される多因子性の症候群であり、その原因、発症機序には脆弱性遺伝子に代表される生物学的要因と環境要因が関与する。我々は健常者と統合失調症を対象として遺伝子解析と磁気共鳴画像による脳構造・機能の計測、認知機能検査を行い統合失調症関連遺伝子が脳に及ぼす影響を検討した。本シンポジウムではCOMT(Val158Met), DISC1(Cys704Ser), BDNF(Val66Met), の遺伝子多型が及ぼす影響について報告する。1)COMT（Val66Met）遺伝子多型：健常者と統合失調症を対象に脳形態に及ぼす影響を検討した。その結果、健常者に対しては多型の影響は認めなかったが、統合失調症群ではVal/Val-COMT群で海馬、扁桃体、前帯状回、視床、上側頭回の灰白質容積がMet-COMT群に対して有意に小さいという結果を得た。2)DISC1(Cys704Ser) 遺伝子多型：健常者を対象に脳形態に及ぼす影響を検討した。その結果、Cys-DISC1群は前帯状回の灰色質容積が小さいことが明らかになった。この変化の細胞レベルでの機序として、DISC1の多型による神経細胞保護作用の機能差が存在すると考えられた。また欧米人のサンプルではSer-DISC1群での海馬容積の減少が報告されているが、我々のサンプルでは再現できなかった。3)BDNF(Val66Met) 多型：健常者を対象に脳形態及び記憶課題遂行中の神経活動（fMRIにて計測）に及ぼす影響を検討した。形態に関してはMet-BDNF群での海馬傍回、尾状核の灰色質容積の減少を認めた。欧米人のサンプルで報告されているMet-BDNF群での海馬、前頭前野の容積減少に関しては再現できなかった。機能的MRIでの記憶課題遂行中の神経活動については、Met-BDNFの容量依存性のエンコーディング中の海馬の活動低下を認めた。現在、遺伝子多型の及ぼす脳機能形態に関する研究は数多く行われているが、我々の結果は人種差が存在する可能性を示しており、日本人のサンプルでの研究は重要である。

We have studied genotype effects of schizophrenia susceptibility genes on human brain morphology and functions by using MRI technique. Here we present our data of genotype effects of polymorphisms of the COMT(Val158Met) and DISC1(Cys704Ser) genes on brain morphology and genotype effects of the polymorphism of the BDNF gene (Val66Met) on memory related hippocampal activity and morphology. 1) Val66Met polymorphism of the COMT gene: In the control group, no significant genotype effects on brain morphology were found. Schizophrenics homozygous for the Val-COMT showed a significant reduction of volumes in the bilateral ACC, left amygdala-uncus, right MTG and left thalamus compared to Met-COMT schizophrenics. 2) Cys704Ser polymorphism of the DISC1: Individuals with Ser-DISC1 gene showed reduced volumes in the bilateral ACC and microstructural disruption of the prefrontal white matter. These morphological changes may be associated with functional differences of neuroprotective effect of the DISC1 gene. 3) Val66Met polymorphism of the BDNF gene: We found a significant reduction of gray matter volumes of the left parahippocampal gyrus and bilateral heads of the caudate nucleus in Met-BDNF carriers when compared to homozygous Val-BDNF individuals. Although, there was no genotype effect on episodic memory function obtained by behavioral assessments, fMRI measurements revealed a significantly negative correlation between the dose of Met-BDNF gene and encoding related brain activity in the bilateral hippocampi and right parahippocampal gyrus. Our study indicated that MRI should be useful for investigating genotype effects of schizophrenia susceptibility genes on in vivo human brain. We also consider that racial difference should be important for study of genotype effects.

PACAP遺伝子と統合失調症の関連

Adenylate cyclase-activating polypeptide 1 is associated with schizophrenia

橋本亮太[1,2,3]、功刀浩[3]、馬場明道[4]
Ryota Hashimoto[1,2,3], Hiroshi Kunugi[3], Akemichi Baba[4]

[1]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、
[2]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、
[3]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[4]大阪大学大学院薬学研究科　神経薬理学
[1]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, [2]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, [3]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry, [4]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

Adenylate cyclase-activating polypeptide 1 (ADCYAP1、PACAP：下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド)は神経伝達の制御に関連している神経ペプチドであることから、統合失調症の候補遺伝子として有望であると考えられる。我々は、PACAP遺伝子の多型とその受容体であるPAC1遺伝子が統合失調症と関連していることを示した。次に、PACAP遺伝子の統合失調症と関連している多型と統合失調症のリスクと関連する神経生物学的な特徴である中間表現型との関連を検討した。PACAP遺伝子の統合失調症に多く認められる遺伝子多型は海馬体積の減少と記憶機能の低下と関連していた。フェンサイクリジンやメタンフェタミンなどを用いた統合失調症の薬理学的なモデルでは運動量の増加とプレパルス抑制の低下が認められる。そこで、PACAPのノックアウトマウスを用いてこれらの行動を検討すると薬理学的モデルと同様の運動量の増加とプレパルス抑制の低下が認められた。さらに、このノックアウトマウスに非定型抗精神病薬であるリスペリドンを投与するとこれらの行動異常が正常化した。さらに、神経系培養細胞であるPC12を用いてPACAPの効果を検討するとERKシグナルを介して神経突起が伸びることが明らかとなった。また興味深いことにリスペリドン投与においても同様の効果があった。このようにPACAPは統合失調症の病態に関与することが示唆された。

Adenylate cyclase-activating polypeptide 1 (ADCYAP1, PACAP), a neuropeptide with neurotransmission modulating activity, is a promising schizophrenia candidate gene. Here, we provide evidence that genetic variants in the PACAP gene and its receptor, the PAC1 gene, were associated with schizophrenia. We studied the effects of the associated polymorphism in the PACAP gene on neurobiological traits related to risk for schizophrenia. The overrepresented allele of the PACAP gene in schizophrenia is associated with reduced hippocampal volume and poorer memory performance, particularly in schizophrenia. Mice chronically treated with phencyclidine, a psychostimulant, showed altered mRNA expression of PACAP and PAC1. Our findings support the notion that PACAP might be associated with schizophrenia. Further, PACAP and risperidone, an atypical antipsychotic, which reversed abnormal behaviors in PACAP knockout mice, had a common biological activity, neurite outgrowth, suggesting that impaired PACAP signaling might be involved in reduced spine density in schizophrenia.

Childhood Onset Shizophrenia

Nitin Gogtay

Child Psychiatry Brunch,NIMH

Childhood-onset schizophrenia (COS; defined as onset by age 12) is rare, difficult to diagnose, and represents a severe and chronic phenotype of the adult illness. A study of childhood onset psychoses has been ongoing at the NIMH since 1990, where children with childhood onset schizophrenia (COS) and severe atypical psychoses (provisionally labeled "multidimensionally impaired" or MDI by the NIMH team) are studied. Using novel cortical pattern matching algorithms, we recently created the first dynamic map (movies) of healthy brain development from early childhood through late adolescence, which established that structural cortical maturation follows functionally relevant milestones. We have now compared this pattern with similarly created time lapse sequences of cortical development for several other pediatric neuropsychiatric illnesses, including children with childhood onset schizophrenia (COS), bipolar illness and atypical psychosis. These dynamic maps reveal significantly distinct patterns of brain development for these populations confirming that these illnesses are neurobiologically distinct. Specifically, brain development for COS shows a 'back to front wave' of profound GM loss during adolescence evolving into the adult pattern by age 25. On the other hand, cortical development in pediatric bipolar illness (mapped before and after the onset of bipolar illness), shows a subtle pattern of GM gain in left temporal cortex and GM loss in cingulate areas, which also overlaps with that seen in atypical psychosis, and is distinct from that seen in COS.

Our recent studies show that the cortical GM development in schizophrenia could be a trait marker (endophenotype), as suggested by our cortical thickness analyses on longitudinally studied healthy siblings (n=52, 110 scans) of COS patients. These siblings, who have no schizophrenia spectrum diagnoses and no medication exposure, show a similar pattern of GM deficits mainly localized to the prefrontal and temporal cortices. However, the GM deficits in healthy siblings appear to normalize by the time the siblings are 20 years old, also following a parieto-frontal-temporal pattern that seen in the COS probands suggesting that the GM developmental trajectories (not just the deficits) could be an important endophenotype to study.

We are currently evaluating the effects of the risk alleles on quantitative measures of brain morphometry, using a recently developed fully automated cortical thickness analysis technique that can rapidly process much larger samples. Our recent analyses analyses show that both COS probands and their healthy siblings have steeper slopes of frontal GM loss when they have the risk allele for GAD (a GABA modulator enzyme) gene. Moreover, in healthy COS siblings the initially decreased GM appears to normalize with age suggesting a genetically influenced restitutive process. Results from analyses for other recently confirmed risk genes for our COS sample will also be presented.

JSP-2-2

Neuroimaging reveals progressive abnormalities of the auditory cortex in schizophrenia

Kiyoto Kasai[1], Hidenori Yamasue[1], Dean F. Salisbury[2], Martha E. Shenton[2], Robert W. McCarley[2]

[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, [2]Department of Psychiatry, Harvard Medical School

Objectives: We investigated progressive abnormalities of the auditory cortex in schizophrenia using a combination of electrophysiology and structural MRI.

Methods: We measured mismatch negativity (MMN) in response to tones and vowels using EEG and MEG in groups of schizophrenia and normal comparison subjects. Structural MRI was used to measure gray matter volumes of subdivisions of superior temporal gyrus (STG): Heschl's gyrus (HG; primary auditory cortex) and planum temporale (PT; language-related association cortex) at first-episode (FE) and 1.5-year later in patients with schizophrenia.

Results: We found a significantly progressive decrease of left posterior STG gray matter (GM) volume at 1.5-year follow-up in the FE patients. When STG was divided into HG and PT, both showed a similar degree of volume reduction over time.

Structural abnormalities of HG at FE and their progression were tightly coupled with the amplitude of MMN elicited by tones, an ERP index of auditory sensory memory with the major generator in HG, in patients with schizophrenia. Moreover, in independent samples of schizophrenia, we showed that patients were associated with pronounced reduction of MMN amplitude elicited by speech sounds and its MEG counterpart (magnetic mismatch field, MMF). Finally, we found a significant correlation between MMF strengths elicited by speech sounds and gray matter volumes of PT in patients with schizophrenia but not in control subjects.

Conclusions: These converging results suggest a presence of progressive process in the structure and function of the auditory cortex in schizophrenia. This process may be mediated by abnormalities in the glutamatergic system, and the tonal and phonetic MMN can be efficient functional probes to track these abnormalities.

JSP-2-3

統合失調症の神経病理学的所見
The neuropathological findings of Schizophrenics

入谷修司

名古屋大学医学部精神医学教室

統合失調症の病因を脳の神経病理学的な組織形態学的異常に求める研究は、20世紀の半ばまでは盛んに行われていた。Alzheimerなどの神経病理学の先駆者たちも有意な所見を見出そうとした。しかし特異的な所見の再現性が乏しいためもあり、こういった研究は一時衰退していた。1980年代になり、統合失調症の脳画像研究の成果の影響をうけ、統合失調症死後脳の神経病理学的検討が再び行われるようになった。従来の顕微鏡的観察にとどまらず、画像をコンピューターで取り込んだ形態計測や統計処理、タンパクや分子レベルでの免疫組織化学的な検索などがなされるようになった。

そのなかから導きだされた有力で説得力のある仮説は、中枢神経系の発達障害に基づいた形態異常である。近年の統合失調症のゲノム研究で、脳の形態形成や細胞構築、ニューロンネットワーク形成を担っている遺伝子異常の関与の可能性が多く報告されるようになっている。このようなことを考え合わせると、シナプスレベルの微細な形態学的異常はその神経伝達機能異常を様々なレベルで引き起こし、さらにはいくつもの修飾的段階を経て臨床症状を示している可能性が考えられる。Weinbergerら（2005）は、"genetic cytoarchitecture の検討は、統合失調症のさらなる病因理解をもたらす"と指摘している。統合失調症死後脳における神経病理学的異常の報告は、ほぼ脳の全域に広がっているが、側頭葉内側部辺縁系と前頭葉に関するものが多く、脳画像の報告と比較的相関している。これら共通した異常のタイプは、何らかの侵襲が脳に加わってそれに対する組織反応をともなう変性病変ではなく、組織容積の変化、細胞のサイズや分布密度、数の減少、細胞の配列異常、細胞構築の乱れや異所性といった形態計測や、統計学的処理をおこなってはじめて有意の変化として認知できるものである。このような異常は、結果として神経ネットワークの機能不全をもたらし、様々な精神神経機能の障害となり、病態の本質を示している可能性がある。本シンポジウムでは統合失調症の神経病理学的アプローチについて概観したい。

JSP-2-4

Neurodevelopment and brain morphology of schizophrenia: evidence from genetic studies

Masanari Itokawa[1,2], Takeo Yoshikawa[2]

[1]Schizophrenia Research Project, Tokyo Institute of Psychiatry, [2]Laboratory for Molecular Psychiatry, BSI, RIKEN

Studies in patients with schizophrenia revealed evidence for global and focal brain abnormalities in schizophrenia. Reduced size of several brain regions were reported with case-control studies. Moreover, in recent studies using MRI, the smaller gray matter volume was more pronounced in older patients with schizophrenia which may suggest progressive loss of cerebral gray matter in schizophrenics. Evidence from several genetic studies supports the idea that genetic factors are involved in neurodevelopmental abnormalities of schizophrenia. In a study in monozygotic and dizygotic twins discordant for schizophrenia and healthy comparison twins smaller intracranial volumes in the monozygotic patients and their cotwins suggested that increased genetic risk to develop schizophrenia is related to reduced brain growth early in life. Associations between polymorphisms of several candidate genes and altered brain structure have been reported; DISC1 and hippcampal structure, GAD67 and gray matter volume loss, BDNF and volume of hippocampal formation, etc. We focused on *NCAM, Reelin,* and *STX* genes as candidates involved in neurodevelopment of the CNS and performed case-control studies using 201 schizophrenia and 199 control samples. We detected positive association of those genes with schizophrenia. Frequencies of the alleles associated with schizophrenia were significantly high in disorganized patients compared to that of other subtypes. Those results suggested that the genes may play a role in neurodevelopmental process which may be related to structural abnormality of schizophrenic brains since structural imaging studies have shown a reduction in several brain regions was associated with the severity of disorganized symptoms.

JSP-2-5

Promotive effect of antipsychotics on neurogenesis and survival

Ukai W, Kurosawa S, Imai T, Ishii T, Yoshinaga T, Ono T, Saito S, Hashimoto E, Ikeda H, Saito T

Dept. of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University

It has recently been hypothesized that pathophysiology of szhizophrenia could be relevant to a progressive morphological changes of the brain, and thus the maintenance and repairment of the damaged neural network is a possible mechanism of the action of antipsychotic treatment. In the present study, we investigated the effects of typical/atypical antipsychotics on differentiation of neural stem/progenitor cells (NSCs) prepared from E-13.5 rat embryos, and analyzed the influence on survival of mature neurons from E-18 embryos to clarify the possible mechanism of therapeutic action of antipsychotic drugs. Further, we examined a role for intracellular signal transduction pathways and the regulation of specific target genes by transcriptional factors in psychotropic drug treatments to identify the specific mechanism that influences the function of NSCs and neurons. Atypical antipsychotics showed promotive effects on the differentiation on NSCs into neurons, while typical antipsychotics showed no significant effects. Both typical and atypical antipsychotics significantly promoted the survival of mature neurons. However, the protective effects of antipsychotics were depending on their treatments of cell stress, and the inhibition and activation of cellular signaling molecule, through trophic factor or NMDA receptors in neurons were different by the treatment of typical and atypical antipsychotics.

These results suggest that the different potential of NSC differentiation and neuronal survival by antipsychotics relate to their differences of clinical response, and that the alterations of NMDA and trophic factor signaling play a key role in the promoting activity of drugs on neuronal differentiation and survival.

疼痛下におけるオピオイド鎮痛薬の精神依存の修飾

Modification of psychological dependence on opioids under a chronic pain-like state

鈴木勉、鈴木雅美、成田年
Tsutomu SUZUKI, Masami SUZUKI, Minoru NARITA

星薬科大学薬品毒性学教室
Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences

がんの痛みから患者を解放するためにモルヒネを使用した場合、精神依存が問題になることはないことが数多くの臨床経験から明らかにされている。本研究では慢性疼痛モデルラットを用い、モルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンの精神依存がどのように修飾されるかを詳細に検討した。精神依存は条件づけ場所嗜好性試験で測定した報酬効果より評価した。μオピオイド受容体作動薬であるモルヒネ、フェンタニルおよびオキシコドンはいずれも用量依存的な場所嗜好性(報酬効果)を誘発した。本研究において、ホルマリンをラット足蹠に投与した炎症性疼痛モデルではモルヒネだけでなく、他の医療用麻薬による報酬効果も有意に抑制されることを初めて明らかにした。また、この炎症性疼痛下におけるモルヒネ誘発報酬効果の抑制はκ受容体拮抗薬ノル-ビナルトルフィミン(nor-BNI)の前処置により消失した。さらに、中脳辺縁ドパミン系におけるモルヒネ誘発ドパミン代謝回転促進作用が炎症性疼痛下では有意に抑制され、またnor-BNI前処置で回復することも示した。次に、マイクロダイアリシス法を用い、側坐核におけるモルヒネ誘発ドパミンとその代謝物である3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) と homovanillic acid (HVA) の遊離増加がホルマリン炎症性疼痛下では有意に抑制されることを明らかにした。さらに、この抑制がダイノルフィン抗体を側坐核に前処置することにより消失することも証明した。これらの成果から、ホルマリンによる炎症性疼痛下ではκオピオイド神経系が活性化され、その結果として医療用麻薬により誘発される報酬効果が抑制されると考えられる。本研究は、激しい痛みを持つ患者が疼痛治療のために医療用麻薬を使用しても精神依存が問題になることはないという更なるエビデンスを提示した。

Recent clinical experience has demonstrated that when morphine is used to control pain in cancer patients, psychological dependence is not a major concern. The present study was undertaken to ascertain the modulation of psychological dependence on morphine, fentanyl or oxycodone under a chronic pain-like state in rats. μ-Opioid receptor agonists morphine, fentanyl and oxycodone induced a dose-dependent place preference. In the present study, we found that an inflammatory pain-like state following formalin injection significantly suppressed the opioid-induced rewarding effect. The morphine-induced place preference was almost reversed by s.c. pretreatment with the κ-opioid receptor antagonist nor-binaltorphimine. Furthermore, the morphine-induced increase in dopamine (DA) turnover in the limbic forebrain was significantly inhibited by treatment with formalin. This inhibition was also suppressed by pretreatment with nor-BNI. In addition, *in vivo* microdialysis studies clearly showed that the morphine-induced increase in the extracellular levels of DA and its metabolites, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA), in the nucleus accumbens (N. Acc.) was significantly decreased in rats that had been pretreated with formalin. This effect was in turn reversed by the microinjection of a specific dynorphin A antibody into the N. Acc. These findings suggest that the inflammatory pain-like state induced by formalin injection may have caused a sustained activation of the κ-opioidergic system within the N.Acc., resulting in the suppression of the opioid-induced rewarding effect in rats. The present study provides further evidence of the clinical usefulness of opioids in patients suffering from severe pain.

神経因性疼痛と扁桃体シナプス伝達の可塑的変化

Neuropathic pain-related synaptic plasticity in the central nucleus of amygdala

加藤総夫
FUSAO KATO

東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・神経生理学
Lab. Neurophysiol., Dept. Neuroscience, Jikei Univ. Sch. Med.

痛みの「感覚成分」は、脊髄視床路から視床前外側核および内側背側核を経て皮質感覚野へ至る経路を介して脳に伝えられる。一方、「痛み」は本質的に負の情動を伴っており、脊髄後角浅層の痛覚特異性ニューロンから対側橋脚傍核（PB）を経由して同側（侵害入力の対側）の扁桃体中心核外包外側部(CeLC)に直接投射する経路が、痛みの「情動成分」の成立において主要な役割を演じている可能性が示されている（Gauriau & Bernard, 2001)。CeLCの約75%のニューロンが侵害刺激に選択的に応答するため、この部位は"nociceptive amygdala"とも呼ばれている。この経路を構成する扁桃体シナプス伝達に及ぼす慢性疼痛の影響を検討するため、ラットにおいて脊髄神経結紮による神経因性疼痛モデルを作成し、von Frey法によって異痛症の程度を継続的に定量評価するとともに、測定後、扁桃体を含む急性スライス標本を作製し、PB由来興奮性シナプス後電流（EPSC）をCeLCニューロンから記録した。施術1週間後、神経結紮同側後肢は対側後肢、ならびに、Shamおよび非手術群に比し有意に強い異痛症応答を示した。このとき、同じ動物の神経結紮対側CeLCから記録されたEPSC振幅は、他群に比し有意に増大していた。その結果、神経結紮対側においては、他群に比し有意に小さい刺激によってCeLCニューロンの活動電位が発生した。各個体におけるCeLCシナプス伝達増強の程度と異痛症の程度の間には正の相関（r=0.75）が認められた。このシナプス伝達増強は、関節炎による亜急性疼痛モデルとは異なり（Neugebauerら）シナプス後NMDA受容体成分の増強、あるいは、伝達物質放出の促通には依存しておらず、シナプス後非NMDA受容体成分の増大によるものと結論された。この扁桃体シナプス伝達の可塑的変化の固定化が、慢性神経因性疼痛患者における痛み誘発の「負の情動の記憶」を担う重要な細胞機構である可能性がある。

Neurons in the latero-capsular part of the central nucleus of the amygdala (CeA), a region now called as "nociceptive amygdala", receive predominantly nociceptive information from the superficial layer of the dorsal horn through ascending pathways relayed at the nucleus parabrachialis (PB). This "spinal cord-PB-CeA" pathway is a possible mechanism linking the chronic pain and unpleasant negative emotional experiences. We investigated whether the synaptic transmission composing this pathway is modified in the animal models of chronic neuropathic pain because it is a yet serious and frequent type of pain of important clinical concerns with strong affective memory of painful sensation. To address this issue, we recorded postsynaptic currents in the identified CeA neurons evoked by PB tract stimulation in the acute brain slices from young rats, in which the degree of neuropathic pain following the unilateral spinal nerve ligature was evaluated by tactile allodynic responses for 6-7 days. The CeA neurons contralateral to the nerve ligation showed significantly larger-amplitude postsynaptic currents than those in the ipsilateral CeA and sham- and non-operated groups. The degree of synaptic potentiation, as compared between two sides, was positively correlated to that of tactile allodynia responses. In addition, blockade of NMDA receptors did not affect this potentiation. We conclude that potentiation of the PB-CeA synapse is consolidated in the long lasting neuropathic pain.

感覚と知覚：幻肢痛患者における視床刺激の意識的経験

Sensation and perception: Conscious experience caused by thalamic stimulation in patients with phantom limb pain

片山容一
Yoichi KATAYAMA

日本大学　脳神経外科、 大学院応用システム神経科学
Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

幻肢痛の患者では、視床VC核や一次体性感覚野の幻肢に相当する部分に、その隣接部の受容野分布が進入している。体性感覚系に異常のない患者では、身体各部に小さな受容野を持つ視床VC核ニューロンが、ある程度は一定の秩序をもって分布している。ところが、幻肢痛の患者では、受容野のないニューロンが多数見られるだけでなく、幻肢の隣接部に受容野を持つニューロンがかなり広範に見出される。また、この領域を刺激すると、幻肢にparesthesiaを起こす部位が含まれている。これは、幻肢に相当する機能が体性感覚系に依然として残っており、受容野分布と投射野分布の不一致が生じていることを示している。

この受容野分布の再構成と幻肢痛には密接な関係があることが示されており、この二つには少なくとも共通の背景があるはずだと推定されている。たとえば、興奮性入力と抑制性入力の均衡が崩れ、投射野に異常な活動が起こることが幻肢痛の機転かもしれない。幻肢痛には、視床VC核の刺激が劇的に奏効することがある。幻肢に相当する部分からの失われた入力を人工的にもう一度作りだし、受容野分布を元に戻すことによって幻肢痛を改善させている可能性がある。

体性感覚系に異常のない患者では、視床VC核を低頻度で刺激し、一次体性感覚野に誘発反応を起こすことができても、それだけでは意識のレベルに達する知覚は発生しない。直接に一次体性感覚野を低頻度で刺激しても同様である。いずれも、ある一定の強度ならびに高頻度で刺激しないと知覚は起きない。知覚が発生するためには、体性感覚系を越えて大脳辺縁系を含む広範な神経回路網に活動を起こす必要があるためと考えられる。

ところが、幻肢に投射野を持つ部位を刺激すると、きわめて容易に具体的な知覚が誘発される。また、視床VC核の刺激によって幻肢痛が劇的に改善しても、幻肢覚そのものが変化することは稀である。幻肢痛は、投射野の残存よりも、受容野分布の再構成による異常な活動が、体性感覚系を越えて広範な神経回路網に広がり、情動にも影響を与えるために発生すると考えられる。

The primary somatosensory cortex undergoes reorganization of receptive field representation in patients with phantom limb pain; the phantom limb area is taken over by the adjacent somatotopic area. The extent of cortical reorganization and the degree of phantom limb pain have been reported to be correlated. Similar reorganization of receptive field representation has been shown within the thalamic sensory relay nucleus (nuclei ventrocaudales: VC) by microrecording and microstimulation during surgery for therapeutic electrode implantation. Stimulation of the VC sometimes dramatically relieves chronic phantom limb pain, while stimulation rarely alters phantom limb sensation itself in the same patients. This finding suggests that phantom limb pain may be controlled by stimulation of the VC through restoration of the original cortical organization in response to artificial activation of non-functioning somatosensory pathway.

It has been suggested that conscious sensation occurs only when peripheral sensory stimulus activates wide spread neural networks, including the limbic cortex, beyond the somatosensory pathway. In patients with intact somatosensory pathways, conscious sensation could not be evoked by low frequency stimulation of the VC even though stimulation produces the evoked potential in the primary sensory cortex. The patients with phantom limb pain, in contrast, report various vivid somatosensory and/or somatomotor sensations with varying emotional responses. This finding indicates that perceptual level of neural networks involved in conscious sensation is heightened in these patients.

ミクログリア関連神経因性疼痛と抗うつ薬
Microglia-related neuropathic pain and antidepressants

井上和秀
Kazuhide Inoue

九州大学大学院薬学研究院・薬効解析学分野
Department of Molecular and System Pharmacology
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

がん性疼痛、ヘルペス後神経痛、術後痛、糖尿病性神経炎疼痛、三叉神経痛などの難治性慢性疼痛の多くは、痛みを伝える神経そのものの損傷による場合が多く、神経因性疼痛と呼ばれる。特徴として、自発痛、痛覚過敏反応およびアロディニア（異痛症：神経損傷で起こる極めて深刻な痛覚症状で軽微な触刺激が激痛を生む）を伴う。非ステロイド性抗炎症薬や麻薬性鎮痛薬が奏効せず、全世界で1500万人以上の患者が苦しんでいる。我々は神経損傷後に慢性化するアロディニアを再現性よく検出できるChungモデルの変法を用いて、ATP受容体とアロディニアの関係について研究を進めた。その結果、2003年に、神経損傷により脊髄内ミクログリアでATP受容体サブタイプの一つであるP2X4受容体の発現が著しく誘導され、そのP2X4受容体刺激がアロディニアを発現することを明らかにした（Tsuda M et al. Nature 2003;424:778-783)。さらに、ATPによって刺激された活性型ミクログリアがBDNFを放出し、そのBDNFが脊髄第I層ニューロンの陰イオン濃度勾配を変化させ、陰イオンの逆転電位を脱分極側にシフトさせ、その結果、抑制性情報伝達物質GABAの作用を興奮性に変えてしまうことを報告した（Coull JAM. Nature 2005;438:1017-1021)。これは神経因性疼痛発症メカニズムの一端であると考えられる。また、抗うつ薬は鎮痛補助薬としてかねてより臨床で用いられているがその作用メカニズムは明らかにされていない。今回我々は抗うつ薬がP2X4のブロッカーとして働きうることを明らかにした。2003年の我々の報告以降、神経因性疼痛とグリアの関与に関する報告は飛躍的に増加している。多くの因子が神経因性疼痛の発症と維持に関与していると報告されてきたが、P2X4の阻害剤ではその痛みがほぼ100%抑制されるに対して、他の因子の阻害では抑制作用はあくまでも部分的である。これらが直列的な関係にあるのか、あるいはパラレルであるのかなど、P2X4と他の因子の関係は全く不明であり、迅速な解明が必要である。

Microglia, activated in threaten physiological homeostasis, including trauma, apoptosis, ischemia, and inflammation, play an important role as immune cells in the central nervous system. Recently, accumulating evidences indicate the important role of ATP receptors of activated microglia in the neuropathic pain. Neuropathic pain is often a consequence of nerve injury through surgery, bone compression, cancer, diabetes or infection. The expression of P2X4 receptor, a subtype of ATP receptors is enhanced in spinal microglia after peripheral nerve injury model, and blocking pharmacologically and suppressing molecularly P2X4 receptors produce a reduction of the neuropathic pain (Tsuda et al. Nature 424:778-783, 2003). Diffusible factors released from activated microglia by the stimulation of purinergic receptors may have an important role in the development of neuropathic pain (Tsuda et al. Trend Neurosci 28, 101-107, 2005). More recently, we found that the stimulation of P2X4 evokes the release of BDNF (brain-derived neurotrophic factor) from activated maicroglia, which causes a depolarizing shift in the anion reversal potential in spinal lamina I neurons in neuropathic pain rats（Coull et al. Nature 438:1017-1021, 2005）. This indicates that inhibitory neurotransmitter GABA is able to play an excitatory role. I will discuss the relationship between the function and the pain. I also present the effects of antidepressants on P2X4 receptor and on the pain.

精神疾患罹患者死後脳における遺伝子発現変化

Gene Expression Studies of Postmortem Brain Tissue from Patients with Psychiatric Disorders

富田博秋[1,7,8]、サイモン・エヴァンス[2,7]、プラバカラ・チャウダリ[3,7]、ジュン・リー[4,7]、マーキス・ヴォータ[1,7]、ヘレン・キム[1,7]、ファン・メン[2,7]、テレンス・スピード[5,7]、ジャック・バーカス[6,7]、リチャード・マイヤーズ[4,7]、エドワード・ジョーンズ[3,7]、スタンレー・ワトソン[2,7]、ヒューダ・アイキル[2,7]、ウィリアム・バニー[1,7]

Hiroaki Tomita[1,7,8], Simon J. Evans[2,7], Prabhakara V. Choudary[3,7], Jun Z. Li[4,7], Marquis P. Vawter[1,7], Helen B. Kim[1,7], Fan Meng[2,7], Terrence P. Speed[5,7], Jack Barchas[6,7], Richard M. Myers[4,7], Edward G. Jones[3,7], Stanley J. Watson[2,7], Huda Akil[2,7], William E. Bunney[1,7]

[1]カリフォルニア大学アーバイン校医学部精神医学講座、[2]ミシガン大学分子神経科学研究所、[3]カリフォルニア大学デービス校神経科学研究所、[4]スタンフォード大学人類遺伝学研究所、[5]カリフォルニア大学バークレー校統計学講座、[6]コーネル大学医学部精神医学講座、[7]プリツカー精神神経疾患研究コンソーシアム、[8]東北大学大学院医学系研究科精神神経生物学分野

[1]Department of Psychiatry, University of California Irvine, Irvine, USA., [2]Molecular & Behavioral Neuroscience Institute, Univ. of Michigan, Ann Arbor, USA., [3]Center for Neuroscience, University of California Davis, Davis, USA., [4]Stanford Human Genome Center, Stanford University, Palo Alto, USA., [5]Department of Statistics, University of California, Berkeley, USA., [6]Department of Psychiatry, Cornell University, New York, USA., [7]Pritzker Neuropsychiatric Disorders Research Consortium, [8]Tohoku University, Grad. School of Medicine, Dept. of Biological Psychiatry, Japan

DNAマイクロアレイを始めとするハイスループット解析技術を用いて精神疾患罹患者および非罹患対照者の死後脳における数万に及ぶ全ゲノムの遺伝子の転写物の発現量を包括的に解析し、精神疾患の病態に関与する分子遺伝学的機序を捉える試みが世界中でなされている。さらに転写物発現を調節するエピジェネティックスや蛋白翻訳などの分子遺伝学的現象を調べるハイスループット解析技術も開発され、精神医学の分野でも応用され始めている。一方で死後脳組織の分子遺伝学的研究には倫理的側面および技術的側面への十分な配慮を要する。今後、全国的に死後脳を対象とした分子遺伝学的研究に関して罹患者、家族、精神医療従事者や一般の人の間で理解が広がり、脳バンクの整備が進むことで、死後脳組織を用いた精神疾患の分子遺伝学的研究がさらに活発化し、精神医療・福祉の向上に結びつく知見が得られることが望まれる。本セッションにおいて演者は精神医学研究において死後脳を対象とする分子生物学的研究を行うことの重要性、DNAマイクロアレイ等による死後脳分子遺伝学研究を行う上での倫理面及び技術面での留意点、これまでに死後脳遺伝子発現解析研究等で集積されてきた知見等を自らのデータを含めて総括するとともに、今後の死後脳を対象とする分子遺伝学的解析の課題について討議を行いたい。

An international effort is in progress to characterize specific gene expression patterns in postmortem brain tissues from patients with psychiatric disorders, and to elucidate the pathophysiology of the illnesses at molecular level, through the use of high-throughput technologies, including microarrays. Furthermore, technologies to analyze epigenetic conditions, one of the key mechanisms regulating gene expression, or protein expression, have also become available to evaluate their involvements in the pathophysiology. On the other hand, there are ethical and technical issues to be carefully concerned in order to conduct the research and discover meaningful findings. It is desirable to establish nation-wide brain bank networking, based on understandings and supports from people, including researchers, the medical professions, patients, and their families and care givers, which may enable new discoveries useful to improve medicine and welfare in the psychiatric field. In this session, the presenter intends to review 1) Why molecular genetic studies utilizing postmortem brain tissue are important for psychiatry, 2) The issues to be concerned in molecular genetic studies utilizing postmortem brain tissue, 3) Updates on gene expression findings relevant to psychiatric disorders in postmortem brain studies, and discuss the future directions in these studies.

JSP-4-2

Gene expression in the peripheral leukocytes in mental disorders

Shu-ichi Ueno[1,2], Tetsuro Ohmori[2]

[1]Department of Community and Psychiatric Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima, [2]Department of Psychiatry, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

Most psychiatric disorders show not only mental but also physical signs and symptoms. We hypothesized that the expressional alterations of the genes in the peripheral blood leukocytes would be influenced by the presence of psychiatric disorders. With the quantitative real- time PCR method, expression levels of genes in the peripheral leukocytes are reliably measured. In major depressive patients, the mRNA expression levels of the serotonin transporter gene, which codes a target protein of antidepressants, are found to be higher in depressive state and decrease to the same levels as those of controls after treatment. The mRNA levels of the PDLIM5 gene in leukocytes are found to be lower in depressive state and increase after antidepressant treatments. These alterations might reflect the pathophysiology of depression although they might be secondary to the neuroendocrine, and/or neuroimmune abnormalities of the disease. Measurement of mRNA levels in the leukocytes can be used to monitor the pharmacological effects of psychotropic drugs. We are currently investigating the target genes of lithium in the central nervous system by the mRNA changes before and after lithium treatment. So far, we could not find any mRNA expressional changes of the inositol monophosphatase 1 gene or the glycogen synthase kinase 3 beta gene in the peripheral leukocytes of control volunteers who took lithium for two weeks at the therapeutic serum level. The effect of lithium might be shown only in lithium-responding patients. In summary, measurement of the mRNA expression in the peripheral leukocytes may be a useful tool to screen the pathophysiology of mental disorders and the mechanisms of action of psychotropic drugs.

JSP-4-3

Altered expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and psychiatric diseases

Hiroshi Kunugi

Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

A growing number of studies have implicated brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a key molecule in the pathogenesis of neuropsychiatric diseases and in the mechanism of action of therapeutic drugs for such diseases. Several studies have suggested altered expression of BDNF in the postmortem brains and even in peripheral blood of patients with schizophrenia and mood disorders. Such altered expression could, at least in part, be under genetic and/or epigenetic control; however, little has been known about mechanisms underlying the alteration. We examined a microsatellite polymorphism located approximately 1.0 kb upstream of the translation initiation site of the BDNF gene for novel sequence variations, association with bipolar disorder and schizophrenia, and effects on transcriptional activity. Detailed sequencing analysis revealed that this region is highly polymorphic with a complex structure containing three types of dinucleotide repeats, insertion/deletion, and nucleotide substitutions. We obtained evidence for an association of this polymorphic region (designated as BDNF-linked complex polymorphic region [BDNF-LCPR]) with schizophrenia and bipolar disorder. A luciferase reporter gene assay in rat primary cultured neurons suggested that the allele form that confers susceptibility to psychoses is associated with lower transcription activity, compared to the other forms of alleles. Our results suggest that the BDNF-LCPR is a genetic variation that may regulate expression of the BDNF gene and is responsible for susceptibility to psychiatric diseases.

JSP-4-4

Gene expression and DNA methylation analyses in human brain derived from psychiatric patients

Kazuya Iwamoto, Miki Bundo, Tadafumi Kato

Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute

It has long been hypothesized that alterations in the epigenetic status such as DNA methylation and histone modifications are involved in the pathogenesis of complex psychiatric disorders. Previously, we have profiled global gene expression patterns of postmortem brains derived from various psychiatric disorders including bipolar disorder, schizophrenia, and major depression, and identified altered gene expressions in each disease. We are now developing the method for profiling the genome-wide DNA methylation pattern using tiling arrays, and exploring the relationship between expression changes and alterations in the epigenetic status in human brain. Results obtained so far suggested that DNA methylation status was closely associated with mRNA expression status in at least several genes.

JSP-4-5

The role of epigenetics in psychopathology.

Jonathan Mill, Art Petronis

The Krembil Family Epigenetics Laboratory, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

There is a clear inherited component to most forms of psychopathology. Despite significant advances in our understanding of the human genome, the identification of genetic risk factors for disorders like schizophrenia and bipolar disorder has proven to be extremely difficult. Researchers have traditionally attempted to overcome these difficulties by increasing sample sizes, using more molecular genetic markers, and applying more sophisticated statistical methods. It is possible, however, that the slow progress of research into major psychiatric disease is due to limitations of the dominating etiological paradigm, which emphases the role of DNA sequence variation. It is our view that by focusing only on the sequence of the 'genome' and the impact of the 'environome', researchers have neglected the importance of a third set of etiological influences, namely those that act upon the 'epigenome'. The epigenetic modification of DNA and histones can offer alternative etiological theories about many of the non-Mendelian features of psychiatric illness and provide a direct mechanistic route via which the environment can interact with the genome. There is increasing evidence, for example, that epigenetic marks are to some extent inherited across generations, and significant epigenetic variability has been observed in human germ cells. This partial meiotic stability of epigenetic signals is consistent with the non-Mendelian inheritance patterns observed in psychiatric disorders. Likewise, the partial mitotic stability of epigenetic regulation sheds a new light on the molecular mechanisms behind other epidemiological peculiarities seen in psychopathology, such as monozygotic twin discordance, sex- and parent-of-origin- effects, and the fluctuating course of disorders like major psychosis. Recent technological advances have seen the development of high-throughput microarray-based methylation profiling methods, which should enable the widespread investigation of epigenetic factors in psychiatric disorders. In our laboratory we have used these methods to document the first evidence for significant intra- and inter-individual epigenetic variation in the human germline, a finding that highlights the potential role of inherited epigenetic individuality in psychiatric disease. Furthermore, we have identified regions of the genome differentially methylated in the brains and germline of individuals with psychosis. We conclude that the spectrum of human diseases for which epigenetics may become a mainstream research strategy is much wider than the several rare syndromes to which it is generally applied today.

Enduring vulnerability to reinstatement of methamphetamine-seeking behavior in GDNF mutant mice

Yijin Yan[1], Kiyofumi Yamada[1,2], Minae Niwa[1], Atsumi Nitta[1], Toshitaka Nabeshima[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology & Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8560, Japan
[2]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Kanazawa University Graduate School of Natural Science & Technology, Kanazawa 920-1192, Japan

Epidemiological studies suggest that genetic factors contribute to 30-60% of the variability in drug dependence/addiction. However, it is difficult to investigate genetic factors involved in vulnerability to relapse of drug dependence in a clinical setting. Using animal model of self-administration, several specific genes or proteins have been identified in the development of drug dependence. In contrast, little is known about genetic factors involved in the enduring vulnerability to relapse, which is a clinical hallmark of drug addiction. Using a mouse model of reinstatement, which reliably represents relapse of compulsive drug-seeking behaviors in addicts, we provided evidence that partial deletion of the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene precipitates methamphetamine (METH) self-administration, enhances motivation to take METH, and increases vulnerability to drug-primed or cue-induced reinstatements of compulsive METH-seeking behavior. Moreover, repeated administration of dipeptide Leu-Ile, a GDNF inducer, attenuated drug-cue-induced reinstatement of METH-seeking behavior in wild-type mice. In contrast, there was no difference in the self-delivery of food pellets and reinstatement of food-seeking behavior between the two genotypes. These findings suggest that GDNF is specifically involved in the enduring vulnerability to reinstatement of compulsive METH-seeking behavior and a potential target to control the relapse of drug addiction.

覚せい剤の標的分子としてのモノアミントランスポーター
Monoamine transporter as a target molecule for psychostimulants

曽良一郎[1]、山本秀子[2]、池田和隆[2]
Ichiro Sora[1], Hideko Yamamoto[2], Kazutaka Ikeda[2]

[1]東北大学大学院医学系研究科　精神・神経生物学分野、
[2]財団法人東京都医学研究機構 東京都精神医学総合研究所　精神生物学研究分野
[1]Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Paychobiology,
[2]Tokyo Institute of Psychiatry, Molecular Psychiatry Research

モノアミン神経伝達は薬物依存の病態に関与する様々な調節機序に重要な役割を果たしている。覚せい剤はモノアミントランスポーターを阻害することにより細胞外モノアミン濃度を増加させ薬理効果を発揮する。我々はジーンターティング法を用いてモノアミントランスポーターが欠損している遺伝子改変マウスを作製した。これらの遺伝子改変マウスはモノアミントランスポーターの働きを解明することに役立つとともに、薬物依存の病態を明らかにするための動物モデルとなった。この動物モデルにおける依存性薬物の反応を解析することによりモノアミントランスポーターが依存性薬物の標的分子として薬物依存の病態に深く関与することが示された。条件付け場所嗜好性試験が報酬および薬物依存の行動薬理実験として用いられた。脳内微少透析法による細胞外モノアミン濃度の測定が覚せい剤による行動変化の解明に用いられた。これらの実験により予想していない結果が得られ、一例として覚せい剤の作用標的分子と考えられていたドーパミントランスポーターの欠損マウスにおいてコカインの報酬効果が消失していなかったことは、覚せい剤の報酬効果には単一ではなく複数の分子が関わっていることを示している。さらにこれらの研究は遺伝子相互作用が薬物依存における行動変化に関わっていることを示す試みの一つと考えられる。これら遺伝子改変マウスモデルを用いた研究により薬物依存にモノアミントランスポーターが不可欠の役割を果たしていることが明らかとなった。これらの研究を推進することにより薬物依存の分子病態が解明され、治療薬が開発されることが期待できる。

The monoamine system has an important role in the modulation of several processes relevant to drug abuse. The pharmacological effects of psychostimulant depend on their ability to block the monoamine transporter, thereby increasing monoamine extracellular concentration. We have produced transgenic mice lacking monoamine transporter by gene targeting. Behavioral analysis of these mutant animals has highlighted distinct roles of monoamine transporter and revealed their important roles in drug abuse. The examination of responses to addictive drugs have clarified involvement of monoamine transporter as molecular targets for drug abuse. The conditioned place preference (CPP) paradigm has been used as a popular behavioral paradigm for reward system and drug abuse. Basal and drug-stimulated extracellular monoamine levels have been examined using microdialysis method to determine mechanisms underlying the behavioral effects of psychostimulants. Many of the findings from these studies have been quite surprising; for instance, cocaine retains its rewarding effect in dopamine transporter knockout mice indicating a polygenic basis of psychostimulant reward. Such studies are also some of the attempts to examine gene-gene interactions behaviorally in a specific manner. Those data have demonstrated the critical roles of monoamine transporter, and confirmed their involvement in addictive behaviors. Ongoing studies therefore help in understanding the molecular basis of drug abuse and will contribute to the development of novel therapeutics for drug abuse.

In vivo エレクトロポレーション法を用いたモルヒネ耐性・依存責任脳領域の同定

OPIOID RECEPTOR RESCUE TO IDENTIFY THE SPECIFIC LOCUS FOR MORPHINE TOLERANCE AND DEPENDENCE BY IN VIVO ELECTROPORATION

植田弘師、井上誠、永井潤
Hiroshi Ueda, Makoto Inoue, Jun Nagai

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子薬理学分野
Div Mol Pharmacol & Neurosci, Nagasaki Univ.

オピオイドの慢性投与に続く耐性と依存形成は細胞レベルのみならず神経回路における可塑的な再構築を介すると考えられている。こうした脳内神経回路の可塑的変化は神経間のみならず神経－グリア間の相互作用も関与することが期待され、分子機構は複雑化を極めている。さらに、重要な問題点は脳の特定領域にとどまらず、複数のオピオイド受容神経が同時に駆動することにある。このように耐性・依存の in vivo での分子機構を解析するには、少なくともまずは空間的次元を平面的な解析にまで下げる必要がある。我々の研究戦略は mu タイプオピオイド受容体 (MOP) 遺伝子欠損動物の特定脳領域に遺伝子を in vivo エレクトロポレーション法を用いてレスキューすることにある。遺伝子レスキューには MOP 遺伝子の前プロモーター領域を含む巨大遺伝子を含めており、実際に、野生型マウスに遺伝子導入し、導入遺伝子由来の緑色蛍光と MOP 抗体による赤色蛍光とはほぼ100パーセント共存し、そのプロモーターの特異性が確かめられた。この手法を用いて、モルヒネ耐性と依存に関与する異なる脳領域の同定に成功し、しかも後者においてはナロキソンによる誘発禁断症状ごとに責任脳領域が異なることを見出した。我々は以前からオピオイド耐性・依存性形成に NMDA 受容体を介するアンチオピオイド系の機能亢進が関与する、いわゆるバランス説を提唱している。この仮説を証明すべく、MOP 遺伝子が導入された神経細胞を緑色蛍光で同定し、レーザーマイクロダイセクション法により遺伝子解析を行ったとき、NMDA 受容体 NR2 の発現上昇が確認された。

Opioid tolerance and dependence are developed by complex mechanisms related to the plasticity at the levels of cellular signaling and neuronal circuits. But various changes in the brain following chronic opioid treatments are more related to the plasticity in neuronal circuits and/or neuron-glia networks than single cellular mechanisms. The complexity in mechanisms underlying tolerance and/or dependence is further added by the fact that multiple opioid systems in different brain loci are involved at the same time. In order to reduce the dimensionality and to make easy the study at the slice level, we first need to specify the brain locus, which is more relevant to the molecular events in tolerance and dependence. Our new in vivo electroporation technology to rescue the specific gene in the brain locus of knock-out mice might solve this problem. Our approach has advantages that the promoter used is big enough to cover the full regulation of mu-opioid receptor (MOP) gene expression. By this approach we succeeded in identification of some brain loci involved in morphine tolerance and dependence. The tolerance was fully reproduced by the locus-specific rescue of MOP gene, but dependence in terms of naloxone-precipitated withdrawal was partial and symptom-specific. By choosing the MOP promoter-regulated NMDA receptor (NR2) gene to be transferred we could prove that anti-opioid NMDA receptor is co-localized with MOP. We will also discuss NR2 up-regulation and its underlying mechanisms for better understanding of morphine tolerance and dependence.

Role of tPA-plasmin system in nicotine reward

山田清文[1]、永井拓[1]、伊藤美奈[1]、
中道範隆[1]、亀井浩行[1]、深草亜由美[1]、
鍋島俊隆[2]、田熊一敞[1]
Kiyofumi Yamada[1], Taku Nagai[1], Mina Ito[1], Noritake Nakamichi[1], Hiroyuki Kamei[1], Ayumi Fukakusa[1], Toshitaka Nabeshima[2], Kazuhiro Takuma[1]

[1]金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学、[2]名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・附属病院薬剤部
[1]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa Univerisity, [2]Department of Neuropsychopharmacolgy and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine

たばこに含まれるニコチンには依存性があり、これが禁煙が困難な理由の一つと考えられている。これまでの薬理学的および分子生物学研究により、薬物依存の形成にはドーパミン神経系の強化・報酬効果が重要な役割を果たしていることが明らかになっている。しかし、依存性薬物によるドーパミン遊離や強化・報酬効果の分子機構には不明な点が残されている。我々は、シナプス可塑性に重要な役割を果たしていることが知られている組織プラスミノーゲン活性化因子(tPA)－プラスミンシグナルに注目し、ニコチン依存における役割を解析した。ニコチンの報酬効果およびドーパミン遊離促進作用は、野生型マウスに比較してtPA遺伝子欠損(tPA-KO)マウスで顕著に減少していた。tPA-KOマウスにおけるドーパミン遊離の障害は、側坐核(NAc)にtPAあるいはプラスミンを微量注入することにより回復した。これらの結果は、ニコチンの報酬効果およびドーパミン遊離促進作用にtPA-プラスミンシグナルが関与していることを示唆している。実際、ニコチンはNAcのtPA蛋白を増加し、シナプス小胞に貯蔵されているtPAの細胞外への放出を誘発した。さらに我々は、ドーパミン作動性神経系にプロテアーゼ活性化受容体(PAR-1)が発現していること、プラスミンがPAR-1を活性化すること、PAR-1遺伝子欠損(PAR-1-KO)マウスではニコチンの報酬効果とドーパミン遊離促進作用が減弱していることを確認した。以上の結果より、ニコチン依存の形成にはPAR-1を介したtPA-プラスミンシグナルによるドーパミン遊離の制御機構が重要な役割を果たしていることが示唆された。

Nicotine, a primary component of tobacco, is one of the most abused drugs worldwide. Nicotine rapidly reaches the brain through smoking and this leads to nicotine dependence. Although it is well known that mesolimbic dopaminergic neurons, projecting from the ventral tegmental area (VTA) of the midbrain to the nucleus accumbens (NAc), are particularly important and mediate the rewarding effect of nicotine, the molecular mechanism of nicotine dependence remains to be determined. Recent studies have indicated that tissue plasminogen activator (tPA) contributes to the regulation of numerous aspects of synaptic plasticity and remodeling, including neuronal development, late phase of long-term potentiation, learning and memory, and drug dependence. We show that the tPA-plasmin system regulates nicotine-induced reward and dopamine release by activating protease activated receptor-1 (PAR1). Nicotine-induced conditioned place preference and dopamine release were diminished in tPA-KO mice. The defect of nicotine-induced dopamine release was reversed by microinjection of either exogenous tPA or plasmin into the NAc. Acute nicotine treatment increased tPA protein levels and promoted the release of tPA into the extracellular space in the NAc. To clarify the mechanism by which the tPA-plasmin system regulates nicotine-induced dopamine release, we investigated the role of PAR-1. The expression of PAR-1 on dopaminergic neurons was evident and the activation of PAR-1 by plasmin was demonstrated by assaying GTP-gammaS binding. Finally, nicotine-induced place preference and dopamine release were diminished in PAR1-KO mice. These findings suggest that targeting the tPA-plasmin-PAR1 system would provide new therapeutic approaches to the treatment of nicotine dependence.

JSP-5-5

Cholinergic Input to Dopamine Systems in Reward: Muscarinic and Nicotinic Genes.

John Yeomans

University of Toronto, Department of Psychology and Program in Neuroscience

Cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei directly activate dopamine neurons of the ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra. Muscarinic receptors in VTA are most important for brain-stimulation reward, for food intake, for opiate-induced dopamine release, or for carbachol self-administration into the VTA in rats. Nicotinic receptors in VTA contribute weakly to these reward effects. Nicotinic receptors in VTA are needed for intravenous nicotine self-administration, for nicotine-activated dopamine release, or for fast locomotor effects. M5 muscarinic receptors (the only muscarinic receptors expressed on dopamine neurons at the cell body and terminals) appear to be most important for brain-stimulation reward, for sustained dopamine release activated by mesopontine stimulation, for morphine-activated dopamine release, or for morphine conditioned place preference. M3 muscarinic receptors are expressed on non-dopamine neurons in the ventral tegmentum, and indirectly inhibit dopamine release, while M2 and M4 receptors influence dopamine release in other important ways. Many nicotinic genes are expressed on dopamine neurons, accounting only for very fast activation of dopamine neurons, with $\alpha 4\beta 2$ subunits apparently most important for the maintained rewarding effects of nicotine. M5 muscarinic receptors and $\alpha 7$ nicotinic receptors have weak linkages with schizophrenia in humans. M5 knockout mice show improved latent inhibition, but no change in prepulse inhibition of startle. Transfer of the M5 gene into VTA by in vivo electroporation facilitated brain-stimulation reward in rats, while viral transfection of the $\beta 2$ gene into mice rescued nicotine self-adminstration into the VTA of $\beta 2$ knockout mice.

JSP-5-6

$GABA_a$ receptors in the midbrain: an addiction switch

Derek van der Kooy[1], Steve Laviolette[2]

[1]University of Toronto,
Department of Medical Genetics and Microbiology,
Centre for Cellular and Biomolecular Research
[2]University of Western Ontario

The neural mechanisms that mediate the transition from a drug-naive state to a state of drug dependence and addiction are not yet known. Here we show that a discrete population of GABA(A) receptors in the mammalian ventral tegmental area (VTA) serves as a potential addiction switching mechanism by gating reward transmission through one of two neural motivational systems: either a dopamine-independent (opiate-naive) or a dopaminergic (opiate-dependent or opiate-withdrawn) system. Bi-directional transmission of reward signals through this GABA(A) receptor substrate is dynamically controlled by the opiate state of the organism and involves a molecular alteration of the GABA(A) receptor. After opiate exposure and subsequent withdrawal, the functional conductance properties of the rat VTA GABA(A) receptor switch from an inhibitory to an excitatory signaling mode.

概日リズムにおける時間情報の変換：神経インパルスからホルモンへ

Transmission of clock signals: conversion from nerve impulse to hormone surge

岡村均
Hitoshi Okamura

神戸大学大学院医学系研究科脳科学講座
Department of Brain Sciences, Kobe University Graduate School of Medicine

リズム発振機構は地球上の生物すべてで共通で、時計遺伝子が転写・翻訳後産生された時計蛋白質が、自分自身の転写制御を抑制するというオートフィードバックループである。哺乳類の発振の中心となる振動子は、*Per1* と *Per2* の２つであり、これらの転写活性が24時間周期で変動することにより時計細胞活動のリズムが起こる。これらに関与するのは、転写制御機構、時計蛋白質の核内・核外へのシャトリングおよび分解機構がある。この細胞レベルのリズムは互いに干渉し合う。脳時計のある視交叉上核の細胞一個一個で時刻が刻まれ、何千個の細胞時計のリズムが統合され、強い安定したリズムを形成する。我々の体では、視交叉上核というシステム時計が数兆個にもおよぶ個々の細胞時計を統括するという壮大な「階層的時計機構」によって「時間」が管理されている。時計遺伝子から細胞時計を経て生体リズムに至る過程は、ゲノム情報がどのような過程を経て個体の機能として発現されるのかを知るモデル系としても価値が高い。

個体レベルのリズムの統合とは、どんな風に行われるのであろうか？光は、網膜の光受容細胞を興奮させ、神経節ニューロンを発火させ、その末端からグルタミン酸を自律的に時を刻んで知る脳時計を構成する細胞に浴びせかけ、体内時計を外界の「時」に調律する。視交叉上核で調律された時は、神経系の特性を生かし、神経ルートで出力される。これには、中枢ならびに末梢の交感神経系が関与している。副腎にいたる交感神経の興奮は、副腎皮質で、糖質コルチコイドに変換される。このステロイドホルモンは、末梢細胞の受容体と結合し、核内に入り、mPer1 の誘導を起こし、全身の末梢細胞の時計を調律する。かくして、全身の細胞時計も外界のリズムと共鳴する。

Most organisms living on earth have an internal clock and thus circadian rhythm represent a basic feature of life. In mammals, cellular circadian core oscillator is thought to be composed of an autoregulatory transcription-(post)translation-based feedback loop involving a set of clock genes such as mPer1 and mPer2. Thousands of cells in the suprachiasmatic nucleus (SCN), the center of the circadian clock, generate the rhythm using this intracellular dynamics. The clock activity in SCN cells is expressed as activity dependent electric signals, which are coupled to those of other SCN cells. SCN spreads its signals via synchronized nerve impulses.

By what route time signals are conveyed from SCN to peripheral tissues? Recently we demonstrate that SCN-adrenal route has a key role for transmission of time signals. Light activates SCN neurons, from which nerve activity is transmitted to adrenal gland via central and peripheral sympathetic nervous systems. This nerve signal is transformed to hormonal signals in the adrenal cortex. Namely, glucocorticoids are released from the adrenal gland by the activation of adrenal sympathetic nerve, without accompanying activation of the hypothalamo-adenohypophysial axis. The abolishment after SCN-lesioning, and the day-night difference of light-induced adrenal gene expression and corticosterone release, clearly indicate that this phenomenon is closely linked to the circadian clock. The magnitude of corticostereone response is dose-dependently correlated with the light intensity. The light-induced clock-dependent secretion of glucocorticoids adjusts cellular metabolisms to the new light-on environment. Released corticosterone may bind to GR, activate mPer1 gene in systemic cells, and reset the time of peripheral clock.

体内時計と時間薬理学
Biological clock and chronopharmacology

大戸茂弘
Shigehiro Ohdo

九州大学大学院薬学研究院薬剤学
Pharmaceutics, Division of Clinical Pharmacy, Department of Medico-Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

21世紀を迎え、社会の少子化および高齢化が進む中で、集団の医療から個の医療へとその重点が移りつつある。こうした状況の中で、投薬時刻により薬の効き方が大きく異なることがわかってきた（時間薬理学）。最近では、生体リズムを考慮した時間制御型DDS(drug delivery system)の開発、服薬時刻により処方内容を変更した製剤の開発、生体リズム調整薬の開発が進められている。しかし、時間治療のさらなる展開を図るには、これまで蓄積された時間薬理学的所見を体系化していく必要がある。このような背景から、マウスを対象に以下の3点を明らかにした。（1）薬物活性の日周リズムの成因を体内時計の分子機構の側面から解析し、それらを生体リズムマーカーとした時間薬物送達方法の開発。標的細胞のDNA合成能・標的酵素・レセプター機能および薬物動態の日周リズムと関連して、抗腫瘍薬の効果や副作用が投薬時刻により有意に異なることを明らかにした。癌細胞の増殖および血管新生の日周リズムの成因を体内時計の分子機構の側面から検討し、血管内皮細胞増殖因子の日周リズムが時計遺伝子により制御されていることを見出した。（2）新規副作用（時計遺伝子の変容）を探索し、それを克服するための時間薬物送達方法の開発。癌や肝炎の治療に幅広く使用されているインターフェロン(IFN)は、うつ病や自殺を引き起こすことから厚生省より警告がなされていたが、そのメカニズムは解明されていなかった。IFNを反復的に投与することにより、体内時計中枢の視交叉上核(SCN)の時計遺伝子の日周リズムが変容することを明らかにし、それを克服するための至適投薬設計を構築することに成功した。（3）積極的に生体リズム（生体内環境）を操作することによる新規時間薬物送達方法の開発。摂食条件の繰り返し操作および細胞同調剤の投与により、薬物活性日周リズムの位相（ピークを示す時間）を制御することに成功した。以上の研究を通して、生体リズムマーカーのモニタリング、薬物誘発リズム障害の防止および生体リズムの操作を基盤にした新規時間薬物送達方法の構築が効率よく行われることが期待される。

Mammalians circadian pacemaker resides in the paired suprachiasmatic nuclei (SCN). Clock genes are the genes that control the circadian rhythms in physiology and behavior. The effectiveness and toxicity of many drugs vary depending on dosing time associated with 24-hr rhythms of biochemical, physiological and behavioral processes under the control of circadian clock. However, many drugs are still given without regard to the time of day. Identification of a rhythmic marker for selecting dosing time will lead to advanced chronopharmacotherapy. To monitor the rhythmic marker may be useful to choose the most appropriate time of day for administration of drugs that may increase their therapeutic effects and/or reduce their side effects. On the other hand, several drugs can cause alterations to the 24-hr rhythms, which leads to illness and altered homeostatic regulation. Furthermore, to produce new rhythmicity by manipulating the conditions of living organs by using rhythmic administration of altered feeding schedules or several drugs appears to lead to the new concept of chronopharmacotherapy. In this presentation, I introduce the influence of dosing time on antitumor effect of angiogenesis inhibitor. There were significant dosing time-dependent differences in the antitumor effect of angiogenesis inhibitor in mice. A significant 24-hr rhythmicity was also demonstrated for mRNA expression of molecular target for angiogenesis in tumor cells. On the other hand, we show the disruptive effect of interferon on the rhythm of locomotor activity, body temperature and clock genes mRNA expression in the periphery and SCN in mice. The alteration of the clock function, a new concept of adverse effects, can be overcome by devising a dosing schedule that minimizes adverse drug effects on clock function. Furthermore, manipulation of feeding schedule can modify the 24-hr rhythmicity of IFN pharmacological action and its receptor mRNA expression in mice. One approach to increasing the efficiency of pharmacotherapy is administering drugs at times during which they are best effective and/or tolerated.

Roles of Orexins in Regulation of Sleep/Wakefulness

桜井武
Takeshi Sakurai

筑波大学基礎医学系
Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

オレキシンは摂食中枢に局在し、脳室内投与によって摂食量を増加させる作用があることなどから、当初、摂食行動を制御する神経ペプチドとして注目された。その後、睡眠障害「ナルコレプシー」とオレキシンの深い関係が明らかになったため、オレキシンの覚醒・睡眠制御における役割に注目が集まっている。ナルコレプシーは正常な睡眠・覚醒のパターンを維持出来ず、睡眠・覚醒の各ステージが分断化、つまり頻繁に移り変わることを特徴とする神経疾患である。そのため、オレキシンは正常な睡眠・覚醒パターンの維持・制御、とくに各ステージの安定性や維持に重要な役割をしていると考えられる。最近、オレキシン産生神経の入出力系が解明され、情動やエネルギー恒常性、摂食行動の制御系、覚醒制御システムとの相互の関係が明らかになってきた。摂食行動は、エネルギー恒常性を維持する制御系や、情動の制御、報酬系、睡眠・覚醒などさまざまな系が関わって制御されているが、オレキシン神経はこれらの系との相互作用により、睡眠・覚醒および摂食行動の制御を行っていると考えられる。

Reverse pharmacological approaches, *i.e.,* ligand screening and identification using recombinantly expressed orphan receptors as bioassay systems, combined with genetic engineering techniques in mice, have increased our understanding of novel signaling systems in the body. Orexin/hypocretin is an example of factors that were successfully identified using such an approach. The importance of orexin in the regulation of sleep/wakefulness states is highlighted by the findings that show orexin-deficiency cause narcolepsy in human and animal models. Recent studies on afferent (input) systems of orexin neurons further suggest roles of orexin and orexin receptors in the coordination of feeding, arousal and emotion. I will discuss the anatomical architecture and physiological function of the orexin neuronal system, and the roles of orexins in the regulation of sleep/wakefulness states.

Genetics of the Human Circadian Clock

Y. Xu [1], C. R. Jones [2], Y.-H. Fu [1], L. J. Ptáček[1,3]

[1]Department of Neurology, University of California San Francisco, [2]Department of Neurology, University of Utah, Salt Lake City, [3]Howard Hughes Medical Institute, University of California San Francisco

Biological rhythms govern the ebb and flow of life on planet Earth. Animals have an internal timekeeping mechanism that precisely regulates 24 hour rhythms of body function and behavior, and synchronizes them to the day-night cycle. Circadian pacemakers trigger behavioral and physiological processes that dictate our daily rhythms.

Despite the importance of the circadian clock to all aspects of our physiology and behavior, the opportunity to probe the human circadian clock only recently became possible with the recognition of Mendelian circadian variants in people (familial advanced sleep-phase syndrome, FASPS). We have now cloned several genes and identified mutations causing FASPS. Study of these genes and the proteins they encode and engineering of the human mutations into mouse models is allowing study of this fascinating phenotype and yielding novel insights into circadian regulation in humans. Ultimately, such work will allow us to understand similarities *and* differences between the human clock and those of model organisms.

In addition, recent studies have also linked disruption of the circadian clock with numerous ailments, including: cancer, cardiovascular diseases, asthma, and learning disorders. Thus, studying the molecular mechanism of human circadian rhythm will have an enormous impact on our understanding of human health & disease. It should also lead to new strategies for pharmacological manipulation of the human clock to improve the treatment of jet-lag, various clock-related sleep and psychiatric disorders, as well as other human diseases.

マウス体内時計機構に対する脳内モノアミン神経系の役割

Involvement of monoamine neuronal system in circadian clock gene expression in mice

柴田重信、吉田晶子、藤田真弥、工藤崇、堀川和政
Shigenobu Shibata, Akiko Yoshida, Maya Fujita, Takashi Kudo, Kazumasa Horikawa

早稲田大学・理工学部・薬理
Dept. Pharmacol. Sch. Eng. Waseda Univ.

Clock ミュータントマウスや Per2 ミュータントマウスはコカインなどの依存性薬物の作用が強く出現することが知られている。また、モノアミン神経活動には日内リズムが見られ、これらの神経系は体内時計支配下にあることが知られている。5-HT1A/7 受容体アゴニストが活動リズムの位相前進作用や、Per1,Per2 の遺伝子発現の低下作用を有することから、モノアミンが時計機構に作用すると考えられるが、一方で、持続的なモノアミン神経機能低下が時計遺伝子発現にどのような役割を果たしているかについては、十分にわかっていない。そこでセロトニンやドパミン神経の神経毒あるいはモノアミン合成阻害薬を投与し、これらの神経系の活動を低下させたときに、マウス大脳皮質や線条体の時計遺伝子 mPer1,mPer2 がどのように変化するか調べた。6-OHDA, 5,7-DHT を側脳室内に投与し、7 日後に脳を摘出し調べた結果、mPer2 遺伝子発現が顕著に増大した。6-OHDA 投与時は特に線条体の mPer2 遺伝子発現が顕著であり、5,7-DHT では大脳皮質の発現が顕著であった。また、神経毒によるモノアミン神経の脱落の程度をモノアミンのトランスポーター遺伝子の発現程度で確認した。その結果、6-OHDA,5,7-DHT の投与群はそれぞれのドパミン、セロトニントランスポーターの遺伝子発現が有意に低下した。また、セロトニンの合成阻害薬である PCPA を末梢投与すると、肝臓や大脳皮質の mPer2 遺伝子発現がやはり有意に増大した。以上の結果、ドパミンやセロトニンは mPer2 遺伝子発現に抑制性に働き、この抑制がはずれると、遺伝子発現が増大するものと考えられた。セロトニンのうつ病仮説に基づけば、mPer2 遺伝子発現に対するモノアミン神経の抑制性の制御が不十分になり、持続的な mPer2 遺伝子発現がうつ病発症に関わる可能性が示唆される。このことを薬理学的に検証するために、抗うつ薬が、この異常に対して改善効果を示すか否かについて調べる必要がある。

It is recently reported that sensitization of cocaine and alcohol was up-regulated in *Clock* mutant and *mPer2* mutant mice. Content of monoamines such as serotonin and dopamine clearly shows a daily rhythm in rodent brain. Thus, circadian clock may control the activity of monoaminergic neuron function. Although acute administration of serotonin 5-HT1A/7 receptor agonist causes a phase-advance of activity rhythm and also reduces a *Per1* and *Per2* gene expression in the suprachiasmatic nucleus, we still do not know whether prolonged reduction of serotonergic function affects circadian clock gene expression in the brain. In this symposium we ask this question using monoamine neuron toxic drugs. Administration of 6-OHDA or 5, 7-DHT, dopamine and serotonin specific neuron toxic drug, respectively into lateral ventricle of mouse, and then cerebral cortex and striatum was dissected 7 days after injection. *mPer2* but not *mPer1* gene expression was significantly augmented in the striatum by 6-OHDA and in the cerebral cortex by 5, 7-DHT. When we checked the lesion specificity by dopamine (DAT) and serotonin (5-HTT)transporter gene expression, significant reduction of DAT and 5-HTT was observed in 6-OHDA- and 5,7-DHT-treated groups, respectively. PCPA, serotonin synthesis inhibitor also augmented *mPer2* gene expression in the cerebral cortex as well as liver. The present results strongly suggest that monoaminergic neuron tonically inhibits *mPer2* gene expression, and results in impairment of circadian clock function. Relationship between down regulation of serotonergic function and depression was well-known hypothesis, therefore we should examine the effect of anti-depressant drugs on impairment of *mPer2* gene expression in the brain with destruction of monoaminergic neuron.

睡眠覚醒リズム障害と機能的時計遺伝子多型
Circadian rhythm sleep disorders and functional variations in clock genes

海老澤尚
Takashi Ebisawa

東京大学大学院医学系研究科睡眠障害解析学
Department of Sleep Disorder Research, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

ヒトの睡眠は睡眠依存性作用（sleep-dependent process）と概日リズム性作用（circadian process）の相互作用から生み出されると考えられている。そのうち概日リズム性作用の障害から生じると考えられる睡眠相後退症候群（DSPS）、睡眠相前進症候群 (ASPS)、非 24 時間睡眠覚醒症候群 (N-24) などの概日リズム睡眠障害について、少なくとも一部には、時計遺伝子の変異 (多型) が関わっていることが明らかになっている。

深夜ないし明け方まで眠れず、昼頃まで起きられない睡眠相後退症候群では、*Per3* 遺伝子の多型や *CK1ε* 遺伝子の多型が発症の危険因子や抑制因子になっていることを我々のグループが報告した。概日リズムの発症抑制因子である *CK1ε* の S408N 多型は自己リン酸化の抑制を介すると思われるメカニズムによって *CK1ε* の酵素活性を上昇させる。この結果は、*CK1ε* の自己リン酸化が体内時計機構に重要な役割を果たしていることを示唆している。

また、朝早く覚醒し、夕方早い時刻に眠くなる睡眠相前進症候群の中に、常染色体性優性遺伝をする家系が複数見つかっており、現在までにその原因として *Per2* 遺伝子、*CK1δ* 遺伝子の変異が Ptacek 教授らにより見出された。上記の *Per2/3* 遺伝子、*CK1ε/δ* 遺伝子の多型はいずれもリン酸化に関わる多型であり、概日リズム形成機構におけるリン酸化の重要性が示されている。

このように、時計遺伝子多型はヒトの睡眠・覚醒に大きな影響を及ぼしている。他にもヒトの体内時計に関与する未知の多型が複数存在すると考えられている。今後はゲノム全体を対象に体内時計の異常に関わる多型の検索を網羅的に進めていくことが必要と思われる。また、見出された各多型について機能変化の有無を確認することも必要である。時計遺伝子は体内時計・睡眠のみでなく、メタボリックシンドロームや発ガン、アルコール消費量などにも関わることが報告されており、今後は睡眠障害以外の疾患に体内時計の異常・時計遺伝子の多型がどのように関わるかについても研究が進むであろう。

Human sleep is regulated by the interaction of sleep-dependent process and circadian process. At least, part of the circadian rhythm sleep disorders, which are thought to be caused by the disturbance of circadian process, are relevant to clock-gene variations.

We have reported that the variation in *Per3* gene or *CK1ε* gene plays a role in the development of delayed sleep phase syndrome (DSPS). S408N variation in human *CK1ε* gene, which elevates the kinase activity presumably through the inhibition of autophosphorylation, decreases the risk for DSPS.

Several kindreds of familial advanced sleep phase syndrome are discovered. So far, the S662G mutation in *Per2* gene and the T44A mutation in *CK1δ* gene are reported by Prof Ptacek et al. as causative mutations in two of the kindreds.

All of the missense variations described above (in *Per2/3* and *CK1δ/ε* genes) alters the phosphorylation of clock proteins, indicating the pivotal role of phosphorylation in circadian clock machineries.

It is suggested that there are still undiscovered clock gene variations, which affect human circadian rhythm. Comprehensive genetic analysis for variations, which disturb human circadian rhythmicity, will make it possible to fully understand the characteristics of each indivisual's internal clock, leading to alleviation of health injury and economic loss induced by sleep disorders or maladaptation to socially-desired time schedule, with which a large number of people are afflicted in the modern society. Clock genes are related not only to sleep-wake cycles but also to metabolic syndrome, cancer, alcohol intake, and so on. Future research will reveal how disturbed endogenous clock and clock gene variations will also affect the disorders other than sleep disorders.

SP-1

病因論から不安障害の分類を再考する

小山司

北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座
精神医学分野

米国における精神障害の公式の分類マニュアルであるDSM-IVには、現在、12の不安障害のカテゴリーが列挙されている。それらは以下に記すとおりである。1）広場恐怖を伴わないパニック障害、2）広場恐怖を伴うパニック障害、3）パニック障害の既往歴のない広場恐怖、4）社会恐怖、5）特定の恐怖症、6）全般性不安障害（GAD）、7）強迫性障害(OCD)、8）外傷後ストレス障害（PTSD）、9）急性ストレス障害、10）一般身体疾患による不安障害、11)物質誘発性不安障害、12）特定不能の不安障害。

DSMの分類体系の原則のひとつは原因分類を廃し、病因仮説や病理に基づかないことである。あくまでも客観的に観察可能な症状の特徴だけで精神障害を形式的に分類している。それは病因論をめぐる学説上の対立を回避した妥協の産物であるという批判もある。また、病因仮説に基づく診断概念であるPTSDを含めた点でも、分類体系としての整合性、原理性を欠くことになった。

DSM-IVの不安障害の分類に基づいて、これまで多数の臨床研究が集積されてきた。有病率や共存（合併）に関する疫学研究、評価者間一致率をみる信頼性、妥当性の検証、家族内集積をみる遺伝研究、薬物療法や精神療法に対する治療反応性の比較、関与する神経回路網に関する脳機能画像研究などである。それらの結果によると、各カテゴリーや大うつ病との合併率が高く、評価一致率も各カテゴリーで偏りがあり、特にGADでは多くの検討課題が指摘されている。また、総じて各カテゴリー間の差異よりは類似性、共通性が浮き彫りとなったといえる。特徴的症状の記載のみに基づいた範疇的アプローチに起因するもであり、現行分類の手直しが必要と考えられる。

DSMは心因、内因、器質因という古典的三分法からなる原因分類を廃したことはすでに述べた。しかし人間は、脳をもつとともに、何らかの遺伝的特徴を受けつぎ、日々さまざまな出来事にこころを乱しながら生きている存在である。したがって、どんな精神の失調にも、つねに上記の社会・心理的な要因（心因）、遺伝・体質的な要因（内因）、脳・神経機能の関与（器質因）が多少ずつ関与しているのが実情である。個々の事例に対し、これらの要因を精細に評価し、障害の立体的な構造を描くという次元的アプローチに新たな突破口を見出せる可能性が残されているといえる。

SP-2

双極性スペクトラム障害

樋口輝彦

国立精神・神経センター武蔵病院

双極性障害の概念はクレペリン以来、「統合失調症（早発性痴呆）」と「躁うつ病」の二分法の中で形成されてきた。しかし、この二分法の中に位置づけることができない状態が存在することも古くから認識されてきた。すでにKraepelinはaffective temperament, rapid-cycling, continuous mixed atateなどに言及していることもその証であろう。

Unipolar-Bipolarの2分法を確立したのはAngstであり、Winokurであったがその中間に位置する状態をどのように位置づけるかは課題として残された。

双極性障害をひとつの独立した疾患概念（障害）でとらえるのではなく、連続するスペクトラムとして考えようと提唱したのはAkiskalを中心とする研究グループであり、DSM-Ⅲ-R成立の時点から、そのunipolar-bipolar dichotomyの変更の必要性を訴え、Bipolar Spectrumの概念を提唱した。しかし、Akiskal以前にすでにいくつかこれに近い概念が提唱されていた。AngstのDm, KupferのUnipolar-L、MendelsのPseudo-unipolar depressionなどがその一例であった。また、双極性障害をより広い概念でとらえる必要性はTaylor, Akiskal, Egelandらによって主張されていた。このような背景の中でAkiskalのスペクトラム障害概念が提唱されたわけである。

Akiskalが1987年に提唱した双極性スペクトラムでは、今日のBipolar Ⅰ型、Ⅱ型に加えてⅢ型が含まれている。ちなみにⅢ型は抗うつ薬で軽躁になるものを指した。Akiskalの最大の功績は20年以上に及ぶprospective follow up studyに基づくBipolar Ⅱ型の概念の形成であったと言っても過言ではなかろう。実際、この概念はDSM-Ⅳに取り入れられたのは周知のところである。しかし、AkiskalはDSM-ⅣのBipolar Ⅱ型の診断基準の「4日以上の軽躁の持続」は誤りであると指摘する。すなわち、多くの追跡研究の結果からは1～3日持続する例が極めて多いというデータを彼は示している。その後、さらに概念を広げたAkiskalは双極1/2型、Ⅰ型、Ⅰ1/2型、Ⅱ型、Ⅱ1/2型、Ⅲ型、Ⅲ1/2型、Ⅳ型という分類を提示している。

SP-3-1

パニック障害の遺伝子探索

谷井久志[1]、佐々木司[2]、岡崎祐士[1,3]

[1]三重大学大学院医学系研究科・神経感覚医学講座・精神病態学分野、[2]東京大学保健センター・精神科、[3]東京都立松沢病院

パニック障害の表現型（症候学的構造）は明瞭であり、発作性症状は自律神経系・呼吸器系・循環器系など身体的な症状が特徴的で、不安や発狂や死への恐怖などの精神症状を特徴としている。これらの個々の主要症候と病態生理は近接している。パニック障害は遺伝率や家族集積性の高さなどから遺伝要因の関与が示唆されている（λs＝8またはそれ以下）。ここでパニック障害には発作誘発物質が判明しているなど（CO_2、乳酸など）、明確な中間表現型の測定指標も存在しており、一部症状への奏功薬の存在などを含め、遺伝子的な探索研究の対象疾患としてアプローチし易い側面を持つ。最近、我々は1000例以上のパニック障害患者について、初回パニック発作時の症状頻度を調べたが、DSM-IV-TRによるパニック発作の14症状が頻度順で上位を占めたが、口渇が10番目に認められ、日本人のパニック障害には一部症候学的特徴も存在することがわかった。これは日本人パニック障害患者に特有の遺伝的な特性が存在する可能性も示唆しており、このような点からも、日本人において感受性遺伝子を検討する価値があると考えられる。今日までの国内外のパニック障害の遺伝子探索研究における対象数は不十分であり、さらに大きな対象での研究が必要とされている。わが国には数千人の受診登録者を有するパニック障害専門クリニックが存在するなど、国際的にも類を見ない臨床フィールドが存在している。既に500人以上の協力を得ており、最終的には1,000人規模の協力が得られると期待される。パニック障害双生児も既に数組発見されている。患者の苦悩は深刻であり、原因解明への期待と協力は真剣である。演者らの本研究においてはlinkage disequilibrium（LD）解析によるゲノムスキャンを先行させ、CGHによる染色体微小構造異常スクリーニング、双生児不一致ペアにおける遺伝子発現差異解析を並行して行い、候補染色体領域や遺伝子・多型を絞り込み、さらに相関研究やTDTなどにより同定していく計画である。国内外の知見と合わせて、パニック障害疾患感受性遺伝子解明の現状を紹介したい。

SP-3-2

不安とサブリミナル情動反応

吉野相英

防衛医大　精神科

不安・恐怖には環境刺激に対する潜在的な連合学習反応としての側面があるが、これには無意識的な知覚や記憶が関与している。したがって、不安障害では特定の恐怖刺激に対して潜在的に過度に反応し、症状が惹起されるのかもしれない。このサブリミナル情動反応はバックワード・マスキング法と皮膚伝導反応（SCR）を組み合わせることによって測定することができる。視覚情報は膝状体線条皮質系と皮質下の上丘視床枕系という2つの視覚経路で並行して処理されているが、前者は意識的、後者は無意識的視知覚を担っている。バックワード・マスキング法によって線条皮質の活動を抑制し、上丘視床枕系のみを視覚刺激に反応させることができる。すなわち、アウェアネスを伴わない視知覚を作り出すことができる。刺激に対するアウェアネスの有無は強制二者選択課題によって判定することができる。SCRは視床下部を介した交感神経によって支配されており、情動反応の指標である自律神経覚醒を測定することができる。

健常被験者に全般性不安および社会不安の自記式質問紙を実施し、それぞれの高得点者と低得点者を被験者とした。評価尺度にはそれぞれHarm Avoidance (HA)とSocial Phobia Inventory (SPIN)を用いた。全般性不安については視覚刺激として陰性・中性・陽性情動の何れかを喚起する写真を用い、社会不安については恐怖表情と幸福表情を用いた。高全般不安群では低不安群に比べて情動刺激の種類にかかわらずSCRが高かった。高社会不安群では表情刺激に対してSCRが高く、特に恐怖表情に対して強く反応する傾向があった。全般性不安では刺激全般に対して潜在的に強く反応することによって受動的回避行動に備えていると考えられ、心配性・用心深さ等の行動特性を反映している。社会不安では表情に対する無意識的な情動反応により対人恐怖が惹起されている可能性がある。不安は本人が気付かぬうちに皮質下で形成され、その不安を意識的に抑制することは難しい。不安の意識的コントロールが困難なのは皮質から扁桃体への投射がその逆に比べて明らかに少ないことに由来するとの考えもある。

SP-3-3

Functional neuroimaging of obsessive-compulsive spectrum disorders

Toshihide Kuroki, Tomohiro Nakao, Shigenobu Kanba

Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a severe and often chronically disabling illness characterized by intrusive, ritualistic thoughts (obsessions) and behaviors (compulsions) which attempt to reduce distress of obsessions. Since OC symptoms are often associated with the basal ganglia disorders such as postencephalitic parkinsonism, Huntington disease, Tourette syndrome and PANDAS, dysfunction of the basal ganglia has been assumed to play a critical role in emergence of OC symptoms. Recent advances in functional neuroimaging studies employing PET, SPECT or fMRI, have further demonstrated a significant association of OC symptoms with increased activity of the orbitofrontal-subcortical neural circuitry (OCD loop) that includes the orbitofrontal cortex, caudate nucleus, thalamus, and anterior cingulate gyrus. Moreover, not only medication treatment with selective serotonin reuptake inhibitors but also psychosocial intervention with behavior therapy are reported to normalize hyperactivity of the OCD loop along with amelioration of OC symptoms. Note that the OCD loop differs from the fear-related circuitry centering the amygdala that has been postulated to be involved in the pathophysiology of the DSM-IV categorized anxiety disorders other than OCD. Taken together with other biological evidence, current nosology of OCD is proposing for the DSM-V (to be published in 2011) that OCD should be removed from the anxiety disorder category into a new category of OC spectrum disorders that consists of body dysmorphic disorders, some eating disorders, pathological gambling, and some impulsive control disorders. Despite such progress in neurobiology of OCD, complexity and heterogeneity of this disorder has yet to be elucidated. While aberration of the basal ganglia system may be the major basis for difficulty in inhibition of unwanted impulses in phenomenology of OCD (e.g. checking rituals) as well as other OC spectrum disorders, neural components related to the limbic system are likely to process emotional dimensions of OCD symptomatology (e.g. disgust in washing).

SP-4-1

選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性及び副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究

鈴木雄太郎、染矢俊幸

新潟大学医歯学総合研究科精神医学分野

治療抵抗性うつ病とは「2種類以上の異なる薬理学的クラスに属する抗うつ薬を十分量、十分な期間用いたにもかかわらず無反応な状態」と定義される。しかし、抗うつ薬の薬物動態には大きな個体差が存在し、「十分量」は厳密には血中濃度を測定して決定されるべきである。また、副作用のために薬物治療を継続できない治療不耐性をどのように扱うかについても十分には検討されていない。一方、大うつ病患者の50-70%が8週間の抗うつ薬治療に反応し、2年間観察すると反応者は80%までになると報告されているが、これまでの臨床研究で使用されてきた「反応」とはHamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)の点数が治療前に比べて50%以上低下することを意味するだけで、「反応者」の中には無視できない残遺症状が存在し、病前の機能を取り戻すに至ってない患者を多く含んでいる。残遺症状の持続はQOLを悪化させ、再発のリスクを増加させるため、これまで用いられてきた「反応」というend pointは不十分であり、HAM-D得点7点以下で定義される「寛解」を治療のゴールにすべきであると認識されつつある。こうした治療抵抗性をめぐるいくつかの問題点を踏まえて、我々は、書面にて同意の得られたうつ病患者を対象に、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) fluvoxamineを用いて、「寛解」をend pointとして12週間治療を行い、分子薬理遺伝学的手法によって治療反応性や副作用の出現と関連する因子を検討してきた。これまで、5-HT1A受容体遺伝子多型がfluvoxamineの抗うつ効果と関連し、5-HT2A受容体とcytochromeP4502D6遺伝子多型がfluvoxamineの消化器系副作用と関連していること、5-HT3A遺伝子多型が同じくSSRIであるparoxetineによる嘔気に影響を及ぼすことを示してきた。また、こうした遺伝情報だけではなく、用量・血中濃度や性差、HAM-Dで評価したうつ病症状の各項目など、日常臨床で利用しやすい因子と治療抵抗性との関係についても分析中である。

SP-4-2

難治性うつ病に対するドパミン関連薬剤の効果と安全性

井上猛[1]、北市雄士[1]、田中輝明[1]、
中川伸[1]、久住一郎[1]、増井拓哉[1]、
廣田正志[2]、小山司[1]

[1]北海道大学医学研究科神経機能学講座精神医学分野、[2]国立病院機構帯広病院精神神経科

作用機序の異なる2種類以上の抗うつ薬を十分量、十分期間用いたのにもかかわらず、十分に改善しないうつ病は抗うつ薬に治療抵抗性うつ病と呼ばれ、うつ病患者全体に占める割合は必ずしも高くはないものの、長期に症状が持続するため臨床的には大きな問題である。我々は難治性うつ病(双極性うつ病5例、単極性うつ病21例)の最長7年間に及ぶ長期転帰研究を行った。最終観察時の診断は双極性障害10例、単極性うつ病16例となり、難治性うつ病の成因に双極性うつ病がはたす役割が大きいことを報告した(J. Affect. Disord. 2006)。気分障害発症から平均11年後の最終診断に基づいて個々の増強治療の有効率を判断すると、炭酸リチウムや甲状腺ホルモンの抗うつ薬との併用は単極性うつ病よりも双極性うつ病でより有効性が高い傾向がみられたが、ドパミン・アゴニストの抗うつ薬との併用は単極性うつ病でも双極性うつ病でも同様の有効率を示した。ドパミン・アゴニストの他、MAO-B阻害薬であるselegilineと非定型抗精神病薬などのドパミン系に作用する薬物の難治性うつ病に対する効果が最近注目されている。これらの薬物の効果は難治性うつ病の病態に中枢ドパミン系が重要な役割をはたしていることを示唆している。従来の抗うつ薬が主にノルアドレナリン系やセロトニン系に作用していることを考えあわせると、難治性うつ病の問題は従来の抗うつ薬の作用機序に対する反応性の問題である可能性もある。当教室では、これまで難治性うつ病に対するドパミン・アゴニスト併用の効果を複数のオープン試験で検討してきたが、さらに最近長期服用時の安全性についても調査した。当科での調査では消化器・循環器症状の副作用などで比較的短期に中断する症例も多く見られたが、長期服用例も含めて後遺症を残すような重篤な副作用はみられなかった。総じて、ドパミン・アゴニストは難治性うつ病症例に比較的安全に用いることが出来るといえる。現在、難治性うつ病に対するドパミン・アゴニストの作用機序を解明することを目的に、ドパミン・アゴニスト治療による脳内糖代謝の変化をFDG-PETを用いて検討中である。

SP-4-3

治療抵抗性うつ病の脳画像研究

岡本泰昌

広島大学大学院精神神経医科学

これまでに行われたうつ病の臨床転帰に関する研究から、30-40%の症例は適切な治療にも関わらず最初の抗うつ薬治療に失敗し、60-70%は完全寛解に至らない。さらに2年後の経過において20%強の症例が回復しておらず、10%が遷延した状態にあることが報告されている。

一方、1990年代に入り脳画像研究手法の進歩は著しく、Magnetic resonance imaging (MRI)、Positron emission tomography (PET)、functional MRI (fMRI)などの手法も用いた研究も行われ、うつ病の脳内基盤が徐々にではあるが明らかになってきている。これまでに得られた知見から、うつ病の病態として背側・腹側の前頭前野、帯状回前部、扁桃体、海馬、線条体、視床といった様々な脳部位を含むネットワークの障害の可能性が提唱されている。しかしながら、現時点では治療抵抗性うつ病を直接の研究対象として行われた脳画像研究は多くない。そこで本発表ではこれまでの脳画像研究の内、治療反応性を予測する因子なども広く取り上げ、慢性化・難治化の脳局在について考えてみたい。

次に、現在、われわれが行っている抗うつ薬抵抗性うつ病に対する認知行動療法(CBT)の効果に関する脳機能画像研究の成果について紹介したい。毎週10回のCBTセッションを行い、その前後で認知課題遂行中の脳機能をfMRIにより測定し、健常対照者の結果との比較検討を行った。約半数の症例でCBTの前後で抑うつ症状や心理社会的機能の改善が認められた。脳機能評価については、治療前では全例、健常者で課題遂行中に賦活される脳領域の活動がみられなかったが、CBT後には治療反応例では脳活動が健常者に近いレベルまで改善していたが、治療反応が乏しい例では脳活動の変化も見られなかった。

治療に抵抗し慢性化し難治化するうつ病は、大きな臨床課題となっている。この病態を生物・心理・社会的に統合的に理解していくことが治療を考えていく上で重要と思われる。本発表がその際の参考になれば幸いである。

SP-5-1

ＣＯＭＴを中心とした臨床薬理遺伝学から

古郡規雄、兼子直

弘前大学医学部神経精神医学講座

統合失調症はなんらかの脳機能異常と関係しているが、その原因や発病過程はよく理解されておらず、臨床症状の古典的な分類は統合失調症の病態生理の解明や治療の予測には必ずしも有用とは言い難い。統合失調症の精神症状は人により異なる組み合わせを持ち、経過や予後にも異種性が見られる。統合失調症が様々な臨床症状をもつ単一疾患なのか、一つの症状に一つの病態生理を持つ症候群なのかはいまだに不明である。一方、これまでの双生児研究や養子研究により統合失調症が高い遺伝性を持つことが確認されている。そのため、統合失調症に関与する遺伝子を見出すことは病態生理の解明につながり、新たな治療法を生み出す可能性があると信じられている。

これまで候補遺伝子として、連鎖領域として Dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1), Neuregulin 1 (NRG1), D-amino acid oxidase (DAO) and D-amino acid oxidase activator (DAOA), Regulator of G protein signaling 4 (RGS4), C terminal PDZ domain ligand of neuronal nitric oxidase synthase (CAPON), protein phosphatase 3, catalytic subunit (PPP3CC), trace amine receptor 4 (TRAR4) が研究され、クロモゾーム異常をきたす候補として catecholamine O-methyl trasferase (COMT), proline dehydrogenase (PRODH), zinc finger- and DHHC domain-containing protein 8 (ZDHHC8), DISC1, DISC2、その他、DRD2, DRD3, HTR2A 等が研究されている。

特に今回は最も研究されている COMT に焦点を当てる。COMT はドパミンの代謝に重要な役割を果たし、COMT 活性が高い症例ではドパミン機能が低くなる。COMT の中でエクサン 4 の 472 位での SNP によりコドン 108/158 で Valine が Methioneine に置換され、COMT 活性が 4 倍異なる。これまで数多くのケースーコントロール研究や認知研究が行われ、様々な知見が集積されている。本シンポジウムではこれらの知見を総括し、われわれの治療経過に関する研究の一部も紹介する。

SP-5-2

Implications of Abnormal Brain Morphology in Development of Schizophrenia

Michio Suzuki[1,2], Tsutomu Takahashi[1,2], Shi-Yu Zhou[1,2,3], Yasuhiro Kawasaki[1,2], Masayoshi Kurachi[1,2]

[1]Department of Neuropsychiatry, University of Toyama, [2]Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Corporation, [3]Department of Psychiatry and Medical Psychology, Dalian Medical University

By comparing brain morphology between schizophrenia and schizotypal disorder, we intended to differentially identify deviation associated with vulnerability and pathological changes related to overt psychosis. High-resolution magnetic resonance images were acquired from 35 patients with schizotypal disorder, 62 patients with schizophrenia and 63 healthy volunteers. Volumetric measurements were performed in 23 ROIs covering the entire cerebral cortex except the occipital lobe, and the amygdala and hippocampus. Effect sizes of cortical gray matter changes in each ROI were calculated in the schizotypal and schizophrenia patients compared with the controls. In schizophrenia, large volume reductions were observed in the superior temporal gyrus, amygdala, and straight gyrus. Medium volume reductions were present in the superior and inferior frontal gyri, cingulate gyrus, insula, fusiform gyrus, postcentral gyrus, inferior parietal lobule and precuneus. Small volume reductions were demonstrated in the hippocampus, middle frontal gyrus, precentral gyrus and superior parietal lobule. Schizotypal patients showed volume reductions of similar magnitude to those in schizophrenia in the temporal lobe structures, while the prefrontal and posterior parietal cortices were relatively preserved. In addition, modest volume increases in the middle frontal gyrus were observed in schizotypal disorder. These findings suggest that volume reductions in the temporal lobe, observed commonly in both disorders, may represent the vulnerability, whereas additional widespread involvement of the prefrontal cortex and posterior parietal regions in schizophrenia may play critical roles in the manifestation of overt psychosis.

SP-5-3

統合失調症の薬理学的再発予防への展望～セロトニン作動性薬物による逆耐性消失から～

柏淳、金子雄二郎、伊藤卓、石井澄和、海野麻未、西川徹

東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野

統合失調症は長期にわたる治療を必要とする疾病であり、発症予防と同様、再発・再燃の予防は治療上の最重要項目の一つである。統合失調症の再発・再燃モデルとしては、覚せい剤であるメタンフェタミン(MAP)の反復投与によりその薬物への反応性が亢進する現象（逆耐性現象）が知られており、特に我が国において従来より詳細に検討されてきた。逆耐性現象は一旦成立すると半永久的に持続することが知られており、神経可塑性のモデルとも考えられている。覚せい剤と同時にドーパミンD2アンタゴニストを投与すると逆耐性現象の形成が阻止される事実は、初期治療の重要性に対応すると考えられる。一方で、一旦形成された逆耐性現象を減弱させることができれば再発準備性を弱めることができると考えられるが、これまで我が国で臨床応用可能な薬物で逆耐性現象を減弱させた報告はなかった。今回我々は、一旦形成された逆耐性現象に対するセロトニン選択的再取り込み阻害薬（SSRI)の作用を検討した。MAP(1.0mg/kg/day)を連続10日間反復投与し、逆耐性現象が成立したddYマウス（7-8週齢♂）に、MAP投与終了12日後より、SSRI(フルオキセチン10mg/kg/dayまたはパロキセチン8mg/kg/day)を連続5日間反復投与したところ、その後、9-11日間の休薬期間後に0.24mg/kgのMAPを負荷した時の移所運動量の増加が、SSRIを投与しなかった群に比べて有意に抑制されることがわかった。フルオキセチンまたはパロキセチンのみを反復投与しても、生理食塩水注射後の移所運動量や、MAP（0.24mg/kg）の移所運動量増加作用には有意な変化は認められなかったことを考え合わせると、SSRIが比較的短期間の反復投与によって、一度形成された逆耐性現象の発現を抑制すること、および逆耐性現象の維持にセロトニン伝達系が関与することが示唆された。したがって、統合失調症の再発が、SSRIの投与により減弱または予防できる可能性があると考えられるが、今後の臨床的検討が必須である。

SP-5-4

統合失調症の自我障害の神経心理学的研究（sense of agencyについて）

The Sense of Agency in Shizophrenia : Disturbance of the Self

前田貴記、鹿島晴雄

Takaki Maeda, Haruo Kashima

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

Department of Neuropsychiatry Keio University School of Medicine

sense of agencyとは、自己が行為の作用主体（agent）であるという感覚、すなわち自己の身体運動や外界で生じる事象を自己の意志作用によって制御できるという主観的体験のことである。この概念は、近年隆盛である自己意識(self-consciousness)の脳科学において用いられており、統合失調症の作為（させられ）体験などの自我障害についても、このパラダイムで検討が進められつつある。sense of agencyパラダイムでは、統合失調症の随意的行為における自我障害について、行為のagentに関する「自他帰属性（self-other attribution)」の障害、すなわち、自己の身体運動が起こるときに、それが自らの意志作用によるものなのか、それとも他の意志作用によるものなのかについての誤帰属(mis-attribution)と解釈される。離人症や作為体験については自己の意志作用の過小帰属（under-attribution)、一方、自我漏洩的影響感については意志作用の自己への過大帰属（over-attribution）ということになる。このように、sense of agencyという枠組みを用いることにより、統合失調症の自我障害を脳科学のターゲットにすることができる。このパラダイムでは、統合失調症の基本障害や認知機能障害というよりも、むしろ特異的症状（陽性症状）そのものが直接、ターゲットになる点が特徴である。

統合失調症の自我障害は、あらゆる随意的な精神活動に及ぶが、随意的行為における自我障害の検討が特に重要である。なぜなら、考想伝播などのように内界で生じる現象では、本人の体験報告以外に実証的なデータが得られないからである。Sense of agencyパラダイムにおいては、患者の主観的体験と客観的所見（行動面の異常・検査所見・脳機能画像所見）とを照合しながら検討することが可能であり、精神病理学と脳科学との連繋が可能となる極めて重要なアプローチであるものと考える。今回、これまでの統合失調症のsense of agency研究をレビューした上で、我々の試みについて紹介する。sense of agencyパラダイムにおいて、統合失調症の自我障害の脳機構、さらには発症準備状態について考えてみたい。最後に、脳科学が自我障害のような主観的体験を扱う際の方法論的問題についても触れる。

SP-5-5

Progressive Brain Changes During The Early Stages of Psychosis: Insights From The Melbourne Longitudinal Studies

Pantelis C[1], Velakoulis D[1], Wood SJ[1], Yucel M[1,2], Sun D-Q[3], Stuart G[1], Yung A[2], Phillips L[2], Brewer W[2], Proffitt T[2], Francey S[2], Henry L[2], O'Brien C[1,2], Harris M[2], Cannon T[8], Thompson P[4], Soulsby B[1], McGuire P[6], McGorry PD[2]

[1]Melbourne Neuropsychiatry Centre, The University of Melbourne& Melbourne Health, National Neuroscience Facility and Howard Florey Institute, AUSTRALIA, [2]ORYGEN Research Centre, The University of Melbourne, AUSTRALIA, [3]Clinical Neuroscience Lab, University of California, UNITED STATES, [4]Laboratory of Neuro Imaging, Department of Neurology, UCLA School of Medicine, [5]Institute of Psychiatry, UK

Recent findings from structural imaging studies suggest that progressive changes occur early in the course of psychosis. In line with this, our initial longitudinal MRI findings in a group of individuals at ultra-high risk for developing a psychotic illness identified progressive neuroanatomical changes in those who went on to develop an illness, compared to the group who did not (Pantelis et al, *Lancet,* 2003). In the context of a staging model of psychosis (McGorry et al, Aus NZ J Psychiatry, in press) we have undertaken a further series of longitudinal studies from ultra-high risk for psychosis and first-episode psychosis (FEP) through to chronic illness. I will summarize the findings from the ongoing neuropsychological and neuroimaging studies. Using automated novel imaging analysis techniques we have identified progressive regionally and temporally specific changes over the course of the illness. Concurrently, neuropsychological evidence has identified deficits in specific cognitive domains prior to the onset of psychosis, particularly spatial working memory and olfactory identification ability, while other domains are normal. Evidence from our longitudinal studies has identified progressive cognitive decline, specifically in attentional set-shifting ability and paired associate learning. I will consider how these changes can be understood in the context of the neuroanatomical changes observed on the MRI. Additionally, I will place the subtle but complex nature of these neuroanatomical and neuropsychological changes throughout the course of schizophrenia in the context of what we know about normal and abnormal brain maturation.

Taken together, the available evidence suggests that there are subtle regionally and temporally specific neurobiological changes through the course of psychosis (Pantelis et al, *Schizophrenia Bull,* 2005), including: (i) evidence for early (pre- and peri-natal) neurodevelopmental anomalies (ii) evidence of late (post-pubertal) neurodevelopmental changes during the early stages of psychosis, involving an acceleration of normal brain maturational processes, associated with significant loss of grey matter in prefrontal regions, and (iii) evidence for progressive grey-matter loss involving medial temporal and prefrontal regions around the time of transition to illness. We suggest the features of schizophrenia (eg neuropsychological deficits) can be understood as a consequence of these multiple pathological processes at various stages of brain maturation.

SP-6-1

拘束ストレス負荷マウスにおける血中インターロイキン18上昇機構の検討

関山敦生[3]、上田晴康[1]、柏村信一郎[1]、西田憲生[3]、山本悠太[3]、山口聖子[3]、六反一仁[3]、関山隆史[2]、岡村春樹[1]

[1]兵庫医科大学　先端医学研究所　生体防御部門、[2]大阪大学大学院　医学系研究科　生体統合医学神経機能医学講座、[3]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体制御医学講座ストレス制御医学分野

ストレッサーによって免疫、神経、内分泌系の機能は変化し、それらからなる生体防御系もまた多彩な影響を受ける。健常人においては適応と見なされる反応でもあるが、精神的・物理的ストレッサーへの暴露が、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎などの自己免疫性疾患や炎症性疾患の増悪に先行することは広く知られており、ストレッサーが生体防御系に影響を与えるメカニズムを明らかにすることは急務であると思われる。ストレス反応の複雑さを鑑み、多彩なサイトカインを誘導しうるインターロイキン18 (IL-18) に注目して拘束ストレスがマウス血中サイトカインレベルに与える影響を検討した。6時間の拘束ストレス後に血中IL-18レベルは上昇した。IL-18前駆体蛋白は副腎において増加し、抗ACTH抗体により阻害され、その際血中での上昇も阻害された。血中IL-18の上昇はカスパーゼ1ノックアウトマウスにおいては認められなかった。ストレス関連サイトカインであるIL-6は、野生型マウスにおいては血中IL-18レベルに対応して増減していた。これらの結果から、マウスにおいて拘束ストレス負荷時にIL-18, IL-6の血中レベルが変化すること、その制御には活性酸素が関与している可能性が示唆された。当日は、これらの知見にくわえて、ストレス反応におけるIL-18の役割についての最新の知見を報告し、身体と精神の接点をさぐるうえでの生体防御系研究の意義について考察します。

SP-6-2

向精神薬による神経新生増強とサイトカインシグナル伝達

橋本恵理、鵜飼渉、今井智之、
石井貴男、黒澤茂樹、吉永敏弘、
齋藤諭、池田官司、齋藤利和

札幌医科大学神経精神医学講座

近年、抗うつ薬慢性投与による海馬の神経新生促進、ストレス負荷による神経新生の抑制やこの抑制の抗うつ薬による回復等が報告され、神経新生の異常との観点からうつ病の病態解明への取り組みが進んでいる。脳内の神経化学的変化として、うつ病や慢性的なストレスではBDNF等の栄養因子やTNF-α、IL-6等のサイトカインの変動がみられるが、神経新生におけるサイトカインシグナル伝達への抗うつ薬の影響は未だ不明な点が多い。うつ病の初回エピソードには誘因の存在率が高く再発を繰り返すごとに誘因の関与が低下することが知られており、うつ病ではストレス刺激に対する感受性の変化や細胞応答の段階における障害が存在することが推察される。我々はストレスを感知する細胞内小器官としての小胞体に着目し、サイトカインシグナル伝達や小胞体ストレスにより引き起こされる神経幹細胞分化能と神経生存機能への抗うつ薬・気分安定薬の効果を、免疫染色およびELISA法により評価した。また、BDNFシグナル伝達系の主要な分子であり細胞の分化に影響を及ぼすERKを中心に、抗うつ薬・気分安定薬による神経幹細胞分化促進時のシグナル分子の発現変化を検討した。気分安定薬に比べ抗うつ薬(SSRI)処置群でERKのリン酸化増強を認め、この増強効果はMEK阻害剤により抑制された。あわせてAkt、RACK-1等の発現変化を検討した。抗うつ薬・気分安定薬は神経新生促進作用を有するがその効果は両者で異なると考えられ、今回、薬剤特異的細胞フェノタイプ発現を解析した。即ち抗うつ薬・気分安定薬を投与した神経幹細胞から分化した神経細胞のフェノタイプ(セロトニン、アセチルコリン作動性神経細胞等)を経時的に測定し、これらの薬剤が神経可塑性に及ぼす影響を検討した。抗うつ薬と気分安定薬は、神経幹細胞の分化や神経細胞の生存保護に対し異なる効果を有し、この違いが臨床場面での薬効や反応性と関連している可能性が示唆された。また、これらの薬剤によるサイトカインシグナル変動が神経回路網の修復・維持に重要な役割を果たしていると考えられる。

SP-6-3

Mental illness and the HPA axis: an update

Akihiko Oshima, Masato Fukuda,
Masahiko Mikuni

Department of Psychiatry and Human Behavior
Gunma University Graduate School of Medicine

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is a major stress response system in which exposure to stress enhances the secretion of CRH from the hypothalamus, ACTH from the pituitary gland, and corticosteroid (CS: cortisol in humans, corticosterone in rodents) from the adrenal gland. CS facilitates glyconeogenesis, proteolysis and lipolysis, thereby producing glucose, the energy source of cells.

CRH acts via two receptor subtypes. CRH receptor type I (CRH-R1) is involved in endocrine regulation at the anterior pituitary and broadly distributed in the brain, including in the cerebral cortex, amygdala, hippocampus, and mammalian hypothalamus. CRH receptor type II (CRH-R2) is more narrowly localized in the hypothalamus, lateral septum, amygdala and hippocampus. CRH acts not only as a hormone but also as a neurotransmitter in extra-HPA regions, where CRH receptors mediate the effect. The HPA axis is a negative feedback system and CS inhibits the secretion of CRH and ACTH. CS binds to high-affinity mineralocorticoid receptors (MRs) and low-affinity glucocorticoid receptors (GRs). MRs exist mostly in the hippocampus, amygdala and frontal cortex and are largely occupied by physiological concentrations of CS. GRs are widely distributed in the hypothalamus, pituitary gland, hippocampus, and upward projecting monoamine neurons, and their occupancy rate increases with the elevation of CS level, as happens in stressful conditions.

We provide an overview of the clinical HPA axis function in common mental disorders, and then focus on the regulatory mechanism of this axis in major depression. Specifically, we try to discuss (i) the association of the HPA function with clinical features and treatment response, (ii) the role of the HPA axis as a therapeutic target, (iii) the relationship between HPA and monoamine functions, and (iv) illness vulnerability and HPA axis-related genes.

SP-6-4

Benefits of 'dirty' drug for bioregulation and therapeutics: lessons from pharmacology of second-generation antipsychotics

Toshihide Kuroki, Tatsuo Nakahara, Shigenobu Kanba

Department of Neuropsychiatry, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences

Despite the significant impact of the second-generation antipsychotic drugs introduced into the market since the 1990's on pharmacotherapy of schizophrenia, the majority of these drugs represent only marginal advances over the prototype drug clozapine. Clozapine was discovered in 1958 and has been called 'atypical antipsychotic' because of the lack of extrapyramidal side effects (EPS). Indeed, it still remains the 'ace in the hole' position for treatment-resistant schizophrenics who respond poorly to other antipsychotic drugs including the second-generations. While little liability of clozapine to EPS may be due to relatively low affinity for dopamine-D_2 receptors, it has a highly complex pharmacological profile with high affinity for a number of serotonin, dopamine (in particular for D_1 and D_4), muscarinic, adrenergic and other biogenic amine receptors. Great effort has therefore been devoted to uncovering the receptors responsible for the superior effectiveness of clozapine. To date, however, many attempts have failed to develop a novel antipsychotic drug that targets a certain single receptor (e.g. D_4 or 5-HT_2A) possibly responsible for the actions of clozapine. Why such a 'dirty' drug might be better than a selective drug for the specific molecular target? One possible explanation is that clozapine may approach the multiple systems of schizophrenic brain and modulate them via complex interactions with a large number of neurotransmitter receptors. These pleiotypic actions of clozapine may contribute to its exceptionally beneficial actions on schizophrenia. In this regard, Roth, B.L. (2004) ironically implies that designing 'selectively non-selective' drugs may lead to newer and more effective medications for schizophrenia. Upon this notion, the novel antipsychotic aripiprazole may be not only a simply partial D_2 agonist but also a non-selective agonist and/or antagonist for serotonin receptors because it displays a robust pharmacological profile for several serotonin and dopamine receptor subtypes.

SP-6-5

回復論の視点から見た精神疾患

八木剛平

（1）回復論とは、病気を回復させる要因の発見や回復メカニズムの解明を通じて、病気の仕組みを理解し治療を工夫しようとする考えである。それは病因の発見と発病メカニズムの解明を最大の関心事とする「発病論」に対置されるが、両者は病気の理解と治療の開発という共通の目的に向けて相補う関係にある。ここで演者が回復論をあえて強調するのは、現在の生物学的研究が発病論に偏りすぎていると考えるからである。

（2）生体防御機構の研究は、いわゆる自然治癒力の近代医学的解釈たるホメオスタシス（キャノン）でまず自律神経系に、次いでストレス学説（セリエ）で内分泌系に、さらに侵襲後振動反応（ラボリ）で中枢神経系に注目した。精神科治療薬の原型（クロルプロマジン）の開発はその成果である。

（3）他方では自律神経過剰刺激症候群（レイリー現象）や自己免疫疾患の発見によって、生体防御活動の過剰や失調による病気の存在が知られるようになった。いわゆる内因性疾患の発病とは生体防御機能の破綻であり、回復とはその再生である。精神疾患の治療・回復過程で検出される生物学的知見は、回復論的には、破綻した生体防御機能の復旧作業と見ることができる。

（4）これまでに精神疾患の回復過程で検出された生物学的知見として注目されるのは、統合失調症の急性期におけるドーパミン活動と、うつ病におけるHPA系の活動および脳局所糖代謝・血流量の変化である。これらは本来の生体防御活動の再始動を示唆する所見であり、その解明は発病メカニズムの理解にも役立つと考えられる。

（5）PTSDや双極性障害の生物学的知見が脆弱性だけでなく、resilience（反発力）の見地からも研究され始めた。精神疾患の領域における生体防御機構研究の新しい動向として注目される。

粘膜免疫を用いたアルツハイマー病のワクチン療法
Mucosal Immunotherapy for Alzheimer's disease

原英夫[1]、井上誠[2]、長谷川護[2]、足立香代[1]、米満吉和[3]、鍋島俊隆[4]、田平武[1]
Hideo Hara[1], Makoto Inoue[2], Mamoru Hasegawa[2], Kayo Adachi[1], Yoshikazu Yonemitsu[3], Toshitaka Nabeshima[4], Takeshi Tabira[1]

[1]国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部、[2]ディナベック株式会社、
[3]九州大学大学院医学研究院病理病体学、[4]名古屋大学大学院医学研究科医療薬学
[1]Department of Vascular Dementia Research, NILS, NCGG, [2]DNAVEC corporation, [3]Department of Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, [4]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine

アルツハイマー病は中枢神経系にアミロイドβ蛋白の沈着によって起こる進行性の認知症疾患である。アミロイドカスケード仮説に基づき、免疫療法がアルツハイマー病の治療に有効であるという多くの報告がなされている。我々は、粘膜免疫の特徴を利用しウイルスベクターを用いたアルツハイマー病のワクチン療法を開発した。分泌型Aβを発現するアデノ随伴ウイルスベクターの経口投与法とAβ/IL-10を発現するセンダイウイルスベクターの経鼻投与法である。アルツハイマー病の動物モデルマウスであるAPP-トランスジェニックマウスにリコンビナントウイルスベクターの経口または経鼻投与によりAβ蛋白が粘膜上皮細胞に発現し、Aβ抗原が粘膜免疫系に抗原提示され、抗Aβ抗体産生を誘導した。血清中の抗Aβ抗体は、投与後4週をピークとして上昇し、この抗体は*in vitro*においてAβの凝集を抑制した。APP-トランスジェニックマウス脳組織を免疫組織染色で詳細に検索した結果、治療したマウス脳において明らかにアミロイド沈着・老人斑形成がコントロールに比べ減少していた。さらにELISA法で測定した脳組織中のAβ蛋白濃度も有意に減少していた。他の臓器に炎症反応が起こっていないか、各臓器の組織を検索したが、最も炎症が起こりやすいと考えられる脳および腎臓を含め、諸臓器にT細胞の浸潤や炎症所見は認められなかった。ウイルスベクターを用いたアルツハイマー病の免疫療法は安全性にすぐれ副作用も少ないことから有効な治療法と考えられる。

Alzheimer's disease is characterized by progressive loss of cognitive function due to amyloid-β (Aβ) deposits in the central nervous system. Based on the amyloid cascade theory, many reports indicated that immunotherapy is effective for the treatment of Alzheimer's disease. We developed the mucosal immunotherapy for Alzheimer's disease by oral vaccine with recombinant adeno-associated virus (AAV) vector and nasal administration of recombinant sendaivirus vector expressing Aβ 1-43/IL-10. Oral or nasal administration of recombinant virus vector induced the expression of Aβ in the epithelial cells and presented the Aβ antigen to the mucosal immune system. Antibody levels in the mouse serum were elevated after 4 weeks and the antibody inhibited the aggregation of Aβ *in vitro*. Immunohistochemistry of the APP transgenic mouse brain tissue showed that the extracellular amyloid deposits were markedly decreased in the treated mouse compared to the control. The amount of Aβ protein by ELISA was also decreased in both soluble and insoluble fractions of brain homogenates of the treated mouse. The inflammation was not recognized in each organ including brain and kidney. Mucosal immunotherapy with viral vectors significantly cleared the Aβ depositions without inflammations and reduced the levels of Aβ in the brain homogenates of APP transgenic mice; therefore, it might be effective for the treatment of Alzheimer's disease.

細胞内 Aβ分解促進による神経細胞死の抑止

Inhibition of neuronal death by promoting degradation of intracellular amyloid β-protein

大八木保政
Yasumasa Ohyagi

九州大学大学院医学研究院神経内科
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

現在、アルツハイマー病(AD)における治療標的として、アミロイドβ蛋白(Aβ)の凝集抑制および細胞外Aβの分解促進が広く研究されている。その理由は、細胞外のAβ、特にAβオリゴマーの神経毒性が神経変性の主因と考えられているからである。しかしながら、そのようなAβ生成酵素阻害剤やワクチンによる治療の試みは、その有用性と副作用などで未だ大きな問題も抱えている。一方、我々を含めて最近、いくつかのグループは神経細胞死における細胞内蓄積Aβ42の重要性を報告している。その理由として、1) 神経細胞内Aβ42蓄積は細胞外沈着よりも早期に生ずること、2) 神経細胞内Aβ42は細胞外Aβ42に比べて、極めて微量でアポトーシスを誘導すること、3) 神経脱落の程度は細胞外の老人斑沈着の程度よりも認知症の程度とよく相関すること、などが挙げられる。我々は最近、神経細胞内に蓄積するAβ42の一部は核に移行して、p53 mRNA発現を高めることで神経細胞死を促進することを報告した(Ohyagi et al., FASEB J, 2005)。また、神経細胞内蓄積AβはABADと結合してミトコンドリア障害をきたすことやERストレス、シナプス障害にもかかわることが報告されている。以上のことより、AD脳の神経細胞内に蓄積するAβ42やp53蛋白のレベルを減ずることは、細胞外Aβ毒性を抑止することとは別に、非常に重要な目標である。我々は、そのような薬剤を探索するために、人為的に細胞質内にAβペプチドを蓄積させるヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)の培養細胞系を確立した。塩酸アポモルフィンが、そのような細胞内Aβやp53蛋白分解促進作用と、また実際にあきらかな抗アポトーシス作用を有することを最近見出した。プロテアソーム活性増強がその機序の一つと考えられる。アポモルフィンは現在、欧米でパーキンソン病のドパミン受容体刺激やED治療目的の薬剤として使用されているが、ADにおける神経細胞死の抑止薬の一つとなる可能性がある。

At present, inhibition of aggregation of amyloid β-protein (Aβ) and promotion of extracellular Aβ removal are widely investigated as therapeutic targets for Alzheimer's disease (AD). Because, neurotoxicity of Aβ oligomer is thought to be the major cause of neurodegeneration. However, trials using Aβ-generating secretase inhibitors and Aβ vaccination still have big problems in efficacy and adverse effects. While, some groups including us have recently reported an importance of Aβ42 accumulating in neurons. The reasons are: 1) intraneuronal Aβ42 accumulation appears earlier than extracellular accumulation; 2) intraneuronal Aβ42 causes apoptosis at far lower levels than extracellular Aβ42; and 3) neuronal loss but not plaque numbers correlates well with severity of dementia. We have recently reported that Aβ42 accumulating in the neurons move into the nucleus, and activate p53 mRNA expression leading to apoptosis (Ohyagi et al., FASEB J, 2005). Also, intraneuronal Aβ is known to induce mitochondrial dysfunction binding ABAD and synaptic pathology. Thus, it is a therapeutic target to decrease the levels of Aβ42 and p53 proteins in AD neurons, a different way from inhibition of extracellular Aβ toxicity. To search for such drugs, we established a human neuroblastoma (SH-SY5Y) cell culture system in which Aβ peptide are artificially accumulated in cytosol. We have recently found that apomorphine hydrochloride promotes degradation of intracellular Aβ and p53, and that in fact it has an apparent anti-apoptotic effect. One of the mechanisms for this effect may be activation of proteasomal degradation. Apomorphine is now used as a dopamine agonist for Parkinson's disease or an anti-ED drug in the western countries, but also may be one of the drugs to inhibit neuronal death in AD.

分子シャペロン誘導剤のアルツハイマー病治療への応用
A Molecular Chaperone Inducer as Potential Anti-Alzheimer Treatment

工藤喬[4]、金本聡自[1]、今泉和則[1]、原英彰[2]、守本亘孝[2]、田平武[3]、武田雅俊[4]
Takashi Kudo[4], Soshi Kanemoto[1], Kazunori Imaizumi[1], Hideaki Hara[2], Nobutaka Morimoto[2], Takeshi Tabira[3], Masatoshi Takeda[4]

[1]宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物分野、[2]岐阜薬科大学生体機能分子学教室、
[3]長寿医療センター、[4]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
[1]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, [2]Department of Biofunctional Molecules, Gifu Pharmaceutical University, [3]National Institute for Longevity Science, [4]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

小胞体（ER）ストレス反応は、神経変性疾患などの原因とされるER内のunfolded proteinの蓄積から細胞を防御するシステムである。我々は、ERストレスによって誘導されるシャペロン蛋白BiPを誘導するコンパウンドをスクリーニングし、BiP inducer X (BIX)を得た。BIXは他のERストレスによって誘導される分子を誘導することなく、BiPのみを濃度依存性に誘導した。SK-N-SH細胞にBIXを前投与しておくと、ERストレスによる細胞死を減少させることができた。マウスの中大脳動脈閉塞による局所脳梗塞はERストレスを起こすが、BIXの前投与により脳梗塞領域の減少と神経障害の減少が観察された。BIX投与マウスの梗塞巣周囲のpenumbraでは、CHOP誘導の減少とTUNEL陽性細胞の減少が観察された。以上のように、BIXはBiPを誘導することでERストレスによる細胞死を抑制することが示され、ERストレスによるとされる神経変性疾患の治療法への応用が期待される。

Endoplasmic Reticulum (ER) stress response is defense systems which treat an accumulation of unfolded proteins in the lumen of ER. Recent reports showed that ER stresses are involved in pathology of many diseases, such as some neurodegenerative disease. In a screen for compounds that induce ER-mediated chaperone BiP, we identified BiP inducer X (BIX). BIX induced BiP at transcriptional levels in dose-dependent manner without inductions of ER stress-related molecules except for BiP: BIX is a specific inducer of BiP rather than an ER stressor. Pretreatment of SK-N-SH neuroblastoma cells with BIX reduced cell death induced by ER stress. Focal cerebral ischemia by occlusion of middle cerebral artery caused ER stress in mice brains. Intracerebroventricular pretreatment with BIX reduced area of infarction of brain and neuronal deficits due to the focal cerebral ischemia. In the penumbra of BIX-treated mice, the number of TUNEL-positive cells was reduced with the reduction of CHOP messages. BIX induces BiP to prevent neuronal death by ER stress suggesting that it may be a potential therapeutic agent for degenerative diseases caused by ER stress.

遺伝子改変マウスにおけるエストロゲン依存的な情動・社会行動の解析

Analysis of Estrogen-Dependent Emotional and Social Behaviors in Genetically Modified Mice

小川園子
Sonoko Ogawa

筑波大学・大学院人間総合科学研究科
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

エストロゲンは、生殖に直接関わる性行動をはじめとして、攻撃性、仔育て（仔殺し）等の生殖関連行動や、活動性、情動、不安、さらに、学習・記憶といった様々な行動の発現および調節に関与している。エストロゲンによるこれらの行動の制御には、視床下部、大脳辺縁系、さらには、中脳、脳幹を含む中枢神経系の様々な部位の神経細胞内に存在するエストロゲンレセプターが重要な役割を果たしている。転写制御因子としてのエストロゲンレセプターは、脳内の諸領域において種々の遺伝子の発現に関与し、統合的に行動をコントロールしていると考えられている。現在までに、中枢神経系には少なくともふたつのタイプのエストロゲンレセプター、アルファとベータが存在することが確かめられている。我々の研究室では、このふたつのタイプのレセプターがエストロゲンによる行動の制御にどのように関与しているのかさらにはその神経内分泌学的、神経解剖学的基礎がどのようものであるのかを中心に研究を進めている。特に1996年になってようやくその存在が発見されたエストロゲンレセプターベータが諸行動の制御や調節に果たす役割について関心を持っている。本講演では、エストロゲンレセプターアルファ、ベータの遺伝子欠損マウスの行動特性の分析や、RNAiを用いた最新の研究を通じて明らかとなってきた、2種のエストロゲンレセプターが情動行動および神経内分泌機能の制御に果たす役割について述べる。また、胎仔期から新生仔期における、環境因子の操作が後の行動表出にどのように影響するか、またその際に、エストロゲンレセプターアルファ、ベータがどのような役割を果たしているかについての最新の研究も報告する。(NIMH 62147, 67775, 科学研究費基盤研究B, 特定領域公募研究)

The gonadal steroid estrogen plays a major role in the regulation not only of female sexual behavior (*i.e.,* lordosis) but also an array of social and emotional behaviors in both sexes, by acting through intracellular estrogen receptor (ERs), ligand dependent transcription factors. The discovery of the second type of ER, ER-β , forced us to rethink possible brain mechanisms of estrogen action. A series of studies using single knockout mice for ER-α (αERKO) or ER-β (βERKO) gene as well as double knockout mice for both genes ($\alpha\beta$ ERKO), have advanced our knowledge of how ERs are involved in the control of these behaviors. These studies revealed that activation of ER-α and ER-β differentially regulate a number of neuroendocrine functions and behaviors. For instance, our studies suggest that ER-α activation is responsible for the facilitation of aggression, whereas ER-β activation plays a role for the inhibition of aggression in male mice. More recent studies have revealed that both sexes of βERKO mice also show a number of other behavioral alterations, suggesting that activation of ER-β may play a significant modulatory role to fine-tune the final outcome of the behavior. We hypothesized that predominant localization of ER-β in the hypothalamic and limbic brain areas, dorsal raphe nuclei and locus coeruleus may contribute a unique role of ER-β in the regulation of emotional and socio-sexual behaviors. In this talk, our findings from behavioral studies using ER-α and ER-β knockout mice along with possible brain mechanisms underlying the behavioral effects will be first overviewed. Our most recent studies on brain site-specific manipulation of ER gene expression with the use of small interference RNA combined with adeno-associated virus will then be presented. (Supported by NIMH 62147, 67775 and KAKENHI to SO.)

ゲノム工学を用いたヒト精神行動異常モデルマウス

A mouse model for human neuropsychiatric behavioral disease by using genome technology

内匠透
Toru Takumi

大阪バイオサイエンス研究所
Osaka Biosciene Institute

高次脳機能、特に精神機能の分子的理解はポストゲノム時代の挑戦的問題の一つである。このアプローチの最大の問題点は、的確な定量的アッセイ法の欠如である。すなわち、たとえ精神疾患の候補遺伝子を発見し、そのノックアウト等の遺伝子改変マウスを作製したとしても、それが精神疾患のモデルであるという最終証明はできない。一方、現象を分子に置き換える上で、遺伝学は強力な手法である。精神機能を対象とする遺伝学はヒト遺伝学、すなわち精神疾患の遺伝学である。しかしながら、精神疾患それ自体にも大きな問題がある。精神疾患そのものに特殊性や多様性があり、実際、世界の診断基準であるDSM-IVがあるものの、診断に血液検査や画像診断等の客観的指標がないと言わざるを得ない現状である。このような閉塞的状況下において、我々がとったアプローチは、最新の発生工学的手法を用いて、ヒトの生物学的異常、すなわち染色体異常をマウスで再現するというものである。具体的には、ヒト染色体15q11-13領域の重複は自閉症の細胞遺伝学的異常としてもっともよく知られたものであるが、Cre-loxP法を利用したゲノム工学的手法を用いて、相同領域であるマウス7cの6.1Mbpにわたる領域の重複マウスを作製することに成功した。また、本マウスの行動学的解析の結果、社会的相互作用の障害や常同運動等の自閉症様行動が観察された。このマウスは、ヒト生物学的異常に基づいたマウスモデルであり、ヒト精神行動異常モデルのファウンダーマウスと期待される。

Understanding the molecular level of higher brain functions, represented by mental functions, in particular, is a challenging goal to be accomplished in this century. The human genome project and recent multifaceted study revealed molecular understanding of various functions and diseases. Yet mental or cognitive functions are difficult to approach using molecular biological techniques, because no appropriate assay systems have been established yet. Due to this disadvantage, we cannot quantify the pathophysiological phenomena of higher brain functions except learning and memory at least at present. Even if we could identify the candidate genes for psychiatric diseases and make the targeting mice, we cannot prove that they are real model mice for these disorders. On the other hand, genetics is a powerful tool that brings us to molecules from the in vivo phenomena. In a case of mental or cognitive function, we should perform human genetics and deal with psychiatric diseases, because we can make a diagnosis of psychiatric diseases found only in humans. However, mental illnesses are heterogeneous and no objective examination methods for their diagnoses, such as blood tests or brain imaging, are clinically used. In this situation, including availability of the recent tremendous data for human and mouse genomes, one way we took is, using the cutting-edge ES technology, to make model mice with human biological abnormalities like chromosomal aberrations, based on the clinical results. The mouse will be a founder for forward genetics and a target for systems biological approaches.

αCaMK IIの情報行動制御に対する役割の解析
Analyses of Roles of αCaMKII in Emotional Behavior

喜田聡[1]、古市隆大[1]、吉田太郎[1]、遠藤健悟[1]、梶井靖[2]
Satoshi KIDA[1], Takahiro FURUICHI[1], Taro YOSHIDA[1], Kengo ENDO[1], Yasushi KAJII[2]

[1]東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科、[2]三菱ウェルファーマ・創薬本部
[1]Department of Bioscience, Tokyo University of Agriculture,
[2]Research & Development Division, itsubishi Pharma Corporation

αCalcium/Calmodulin dependent protein kinase II(αCaMKII) は Ca^{2+} 情報伝達系の下流に存在するキナーゼである。このαCaMKIIは学習・記憶能力に必須であると考えられているが、過去のノックアウトマウスの解析では、この変異型マウスは学習能力の低下が観察されるばかりではなく、攻撃性の上昇、及び、恐怖反応の低下といった表現型も観察され、αCaMKIIの情動行動制御への関与が示唆された。そこで我々は、αCaMKIIの情動行動制御に対する役割の解明を目的として、αCaMKIIプロモーター制御下で前脳特異的にαCaMKIIを過剰発現するトランスジェニックマウス(TgM)を作製し、その表現型を解析した。このTgMは野生型よりも約2.5倍量のCaMKII発現量を示した。さらに、open field test、elevated zero maze test等の解析結果から、この変異型マウスには不安行動の亢進が観察され、また、攻撃性も高いことが明らかとなった。以上の結果と、過去の知見との比較から、CaMKIIの発現量と不安状態が正に相関することが考察された。

また、不安が亢進したこのTgMの不安障害モデルマウスとしての有効性を検討するために、抗うつ薬の一種であるセロトニントランスポーター選択的阻害剤SSRIを投与し、行動学的解析を行ったところ、elevated zero maze testにおいて、TgMが示す不安行動はSSRI投与により野生型マウスと同程度にまで改善された。以上の結果からこのTgMは不安障害モデルマウスとしてうつ病などの精神障害の新規治療薬開発のために有用であることが示唆された。

さらに、CaMKII過剰発現マウスの示す不安行動亢進のメカニズムを解明するために、野生型と変異型マウスの脳海馬における遺伝子発現プロファイルの比較を行ったところ、野生型と変異型マウスの間で有意な発現量の差を示す遺伝子群が同定されており、現在、その発現解析を詳細に行っている。

Previous genetic studies using mice have shown that α Calcium/Calmodulin dependent protein kinase II(αCaMKII) plays important roles in not only learning and memory but also aggressive and fear response in mice. To further understand roles of CaMKII in brain function, we have generated transgenic mice overexpressing CaMKII in forebrain under the control of CaMKII promoter. These mutant mice showed overexpression of CaMKII in fore brain but comparable level of phosphorylated form of CaMKII at Thr286. Behavioral studies using open field test, light-dark transition test and elevated zero maze test indicated that these mutant mice showed increase in anxiety, suggesting that expression level of CaMKII positively correlates with expression of anxiety related behavior. Interestingly, these mutant mice also showed that increase in offensive aggression in resident-intruder test.

We next examined effects of administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) on anxiety related behavior observed in these mutant mice. Treatment of these transgenic mice with SSRI (fluoxetine) suppressed anxiety-related behavior in elevated zero maze test. These results raise the possibility that these mutant mice are a mouse model of anxiety disorder, that allows to develop therapeutic drugs.

In addition, we have compared the expression profiles of these mutant mice with or without the treatment of SSRI. Interestingly, we observed abnormal expression of several genes in hippocampus of transgenic mice. We are now investigating the expression regulation of these genes in details.

SP-9-1

Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) as a cargo receptor for its partner proteins and kinesin

Kozo Kaibuchi

Nagoya University Graduate School of Medicine

Schizophrenia is a complex genetic disorder with fairly high heritability. Recently, several genes have been identified as candidate genes for susceptibility to schizophrenia, including neuregulin1, dysbindin, G72, catechol-O-methyltransferase, and others. Although candidate genes for schizophrenia have been identified, the molecular mechanisms underlying the disease are largely unknown.

DISC1 is a candidate gene for susceptibility to schizophrenia. In a Scottish family, the chromosome translocation (1;11)(q42.1;q14.3) was associated with major psychiatric illnesses, with a predominance of schizophrenic symptomatology. This translocation interrupts the coding sequence of *DISC1,* resulting in deletion of the C-terminal region to produce the disease form of DISC1. Haplotype transmission analysis using single-nucleotide polymorphisms indicates that the *DISC1* gene plays an important role in the etiology of schizophrenia. DISC1 is reported to interact with NudE-like (NUDEL), which forms a complex with lissencephaly-1 (LIS1). The functions of DISC1, however, remain largely unknown.

Here we found that DISC1 interacted with 14-3-3epsilon and Kinesin-1. 14-3-3epsilon is known to interact with NUDEL/LIS1 complex. Deficiency of 14-3-3epsilon causes mislocalization of the NUDEL/LIS1 complex from the distal part of axons, suggesting that 14-3-3epsilon regulates localization of the NUDEL/LIS1 complex. The knockdown of DISC1 in cultured hippocampal neurons by RNA interference resulted in shorter axons and delocalized the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex from the axons. The effect of DISC1 knockdown was rescued by wild-type DISC1 but not by the disease form of DISC1. Kinesin-1 is a molecular motor on microtubules that are essential for anterograde axonal transport. The knockdown or dominant negative form of Kinesin-1 delocalized DISC1 and 14-3-3epsilon from the axons. The proper localization of the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex is apparently required for axon growth and neuronal development. Taken together, these results indicate that DISC1 links Kinesin-1 to the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex and regulates its transport for axon elongation and neuronal morphogenesis. The potential roles of DISC1 as a cargo receptor and its relation to the pathogenesis of schizophrenia will be discussed.

SP-9-2

神経新生に対する遺伝環境相互作用と精神疾患

大隅典子

東北大学大学院医学系研究科・附属創生応用医学研究センター・形態形成解析分野

中枢神経系の原基である神経管を構成する神経上皮細胞は、胎生期の神経幹細胞であり、ごく初期には自己増殖し、その後自己複製して神経幹細胞自身を維持しつつ、ニューロン、アストロサイトなどを産生する。このように、未分化な神経幹細胞からニューロンやグリアが産生されることを神経新生という。最終分裂を終えたニューロンは、領域特異的および時期特異的に、細胞移動、細胞分化、軸索伸長、シナプス形成、ミエリン形成などを行い、神経回路を構築する。正常な神経回路形成には、正しいタイミングで正しい場所に正しい数だけ細胞が産生されることが重要であり、神経新生の異常は神経回路形成の異常につながる。したがって、神経新生のメカニズムを、分子レベルで系統的に理解することが、高次機能の発達や精神疾患の発症メカニズムを考える上で非常に重要であると考えられる。神経新生は、胎生期に爆発的に起こるが、生後脳においても海馬歯状回顆粒下層(SGZ)や側脳室前方脳室下帯(SVZ)などの限局された領域で起こり続けている。神経新生は、神経回路形成から高次機能発達につながる脳発達の重要な事象であり、その分子メカニズムが現在盛んに研究されている。転写制御因子Pax6は、胎生期において脳のパターン化や胎生期の神経新生に関わる鍵分子であり、さらに最近の研究では、生後の海馬、SVZなどでも神経新生の制御に関わることがわかってきた。我々は、胎生期から生後にかけての神経新生の分子機構に関して、Pax6およびその下流因子群の研究を行い、高次機能の発達や精神疾患の発症メカニズムも含めて検討している。本講演では、このテーマについて、特に遺伝環境相互作用との関係について考察を行う。

LIS1 is essential for neurogenesis

Anthony Wynshaw-Boris[1], Jessica Yingling[1], Dawn Darling[1], Yong Ha Youn[1], Tiziano Pramparo[1], Kazuhito Toyo-oka[2], Shinji Hirotsune[2]

[1]Department of Pediatrics and Medicine, of California at San Diego, La Jolla, California 92093-0627, USA.
[2]Department of Genetic Disease Research, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

Haploinsufficiency of *LIS1* was the first genetic defect identified in human neuronal migration, a finding confirmed in mice with graded reduction of *Lis1*. Complete loss of murine *Lis1* results in peri-implantation lethality, and genetic studies in model organisms suggest a role for *Lis1* in cell division. We found an essential role for *Lis1* during neurogenesis using mice using a genetic approach to produced mice with a graded reduction of *Lis1* as well as the complete loss of *Lis1* using a conditional *Lis1* allele and transgenic Cre lines. We have investigated the mechanisms responsible for these defects *in vivo* and *in vitro* using neural stem cell and mouse embryonic fibroblasts. We are examining the role of plus-end microtubule (MT) stability and capture by the cortical dynein complex that establishes the cellular framework that is necessary for cell orientation, migration and division. Similarly, we are investigating whether LIS1 plays a role with dynein in plus-end MT capture at the kinetochore, which leads to proper chromosomal alignment and segregation. Our studies suggest a broader role for LIS1 than the regulation of neuronal migration.

統合失調症関連因子 DISC1 及び DYSBINDIN 機能解析

Functional analysis of shizophrenia susceptibility geens, DISC1 and Dysbindin

松崎伸介[1,2,3]、遠山正彌[1,2,3]
Shinsuke Matsuzaki[1,2,3], Masaya Tohyama[1,2,3]

[1]大阪大学大学院医学系研究科 神経機能形態学、[2]子どものこころの発達研究センター、
[3]21 世紀 COE プログラム
[1]Department of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University, [2]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate School of Medicine, [3]The 21st Century COE program

統合失調症は思春期から 20 代半ばにかけて発症する精神疾患であり、症状の増悪と寛解が繰り返されるうちに、次第に重篤化していく難治性の精神疾患である。現時点においても、統合失調症の発症機序の解明・根治療法の開発がなされておらず、患者は社会復帰や根治が困難な状態にあり、その予防法、早期発見、新たな治療法の開発が強く望まれる。一方で、病因、病態解明に向けて画像研究、薬理学的研究、遺伝学的研究などさまざまなアプローチがなされ、神経発達障害仮説、神経伝達異常仮説など、いくつかの仮説が立てられてきたが、その分子機序は未だ不明であり解明されていない。そのため、現時点では精神疾患の診断／根治療法の開発は非常に困難な状況にある。

一方、近年の統計学的遺伝子解析の結果、統合失調症の関連遺伝子としていくつかの遺伝子が同定され、2000 年には DISC1 遺伝子の転座と統合失調症を中心とした精神異常の関連性が、2002 年に統合失調症と関連性がある遺伝子として Dysbindin が報告された。そこで我々は、DISC1 及び Dysbindin の機能解析を行うことで統合失調症発症メカニズムの解明を試みている。我々は、機能解析の手がかりとして、DISC1、Dysbindin を bait とした yeast-two hybrid スクリーニングを行い、これら関連因子の結合因子を同定した。更なる検討により、DISC1／Dysbindin と結合因子の相互作用がいかなる生理的意味を持つのか検討したので、その結果を報告する。

Schizophrenia is a devastating psychiatric disorder with a lifetime prevalence of about 1 % worldwide, which commonly leads to a chronic course. The underlying mechanism still remains unknown, however several lines of studies have revealed that schizophrenia is a multifactorial disorder influenced by genetic, neurodevelopmental, environmental, and social factors. Now several hypothesis have been presented concerning the mechanism for the schizophrenia such as increase of dopaminergic transmission, decrease of the glutamatargic transmission, and increase of the serotonergic transmission. However, there are no effective drugs for schizophrenia, because molecular mechanism of the schizophrenia is not elucidated. Recently several genes related to schizophrenia have been identified, *Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1)* was identified as a novel gene disrupted by a (1;11)(q42.1;q14.3) translocation segregating with schizophrenia in a Scottish family in 2000 and Genetic variants in a gene on 6p22.3, dysbindin (DTNBP1), which is identified as a protein interacting with dystrobrevins, has been shown to be associated with schizophrenia in 2002. Therefore we hypothesized that to elucidate the function of these two molecules, DISC1 and Dysbindin, might help to understand the etiology of mental disorders including schizophrenia and to determine the function of these two molecules in the brain, we previously performed a yeast two-hybrid screen on a human brain cDNA library and got several positive clones. In this time I will show our results of our experiments for DISC1 and Dysbindin.

創薬・疾患診断におけるPET分子イメージングの活用
Efficient use of PET molecular imaging for drug development and diagnosis

渡辺恭良[1,2]
Yasuyoshi Watanabe[1,2]

[1]理化学研究所フロンティア研究システム分子イメージング研究プログラム、
[2]大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学
[1]Molecular Imaging Research Program, Frontier Research System, RIKEN,
[2]Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine

ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）等による「分子イメージング」は、1）生体、インビボ、丸ごとのイメージング、2）ヒトでみること、が主軸である。近年、欧米諸国では分子イメージングに対する国策としての取り組みがかなり進んでおり、この領域でも日本の強い部分、即ち、創薬科学、有機合成化学の力を活かした医学・医療側の研究・人材育成の体制作りが急務である。

我々は、これまで、複数の国家プロジェクトを中心にPETを用いた分子イメージング研究を行ってきた。本年度からは、文部科学省の分子イメージングプログラムが開始され、そのオールジャパン研究推進体制の中で、理研が創薬候補物質探索拠点に選出された。理研フロンティア研究システムの中で、分子イメージング研究が推進されることになった。

PETにおいては、適切なポジトロン核種で標識した化合物を開発し、それらを超高感度分子プローブとして、生きて機能している状態での生化学的分子情報の動態解析を行う。脳発達障害、学習障害や慢性疲労を含む脳病態において重要視される様々な因子と細胞情報伝達、特異的物質代謝について、新規のイメージング法を開拓し、これらを用いた基礎・臨床研究により分子ー機能の橋渡しをすることが主眼である。そして、病態時のそれぞれの変化を探ることによって、病態の分子動態的把握、治療候補薬剤の効果について検討してきた。一方、創薬においては、シーズ分子を標識して、実際の標的臓器・標的細胞・標的分子への薬力学・薬物動態情報を捉えることが可能であり、薬剤の効果判定にも大いなる情報を提供する。また、このような方法論が“個”における薬剤到達-用量設定研究・ゲノム創薬研究を進めるのに有力であることを十分意識し、同一個体の脳機能発達過程や老化・病的過程の脳内分子環境推移を解明することを目指して研究を進めている。

In vivo molecular imaging has become a key technology for pathophysiological science and drug development. We are mostly utilizing PET (Positron Emission Tomography) as a first-choice modality, because of its ultra-high sensitivity for molecules, adequate temporal and spatial resolution, and especially broad spectrum of target molecules. The present status for development of PET molecular probes, instrumentations including microPET, and the methods for quantitative analyses will be introduced with some examples.

In vivo molecular imaging could bring the high-quality information about:

1. Molecular diagnosis for living patients with symptoms
2. Closer approach for etiology and differential diagnosis
3. Direct follow-up of key molecules as disease markers
4. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in primates/human
5. Dose finding information for individuals, corresponding to SNP
6. Direct evidence for accumulation in non-target organs: Related to adverse effects
7. Drug effects with surrogate markers
8. Early decision of dropout substances (drug candidates)

In 2005, RIKEN and National Institute of Radiological Science were selected as the key centers for development of All-Japan research network to further promote mutual international and multi-disciplinary collaboration on *in vivo* molecular imaging. On this occasion, the concept and project themes will also be introduced.

Quantification of Neurotransmission Using Small Animal PET

Masahiro Fujita, Masao Imaizumi, Robert B. Innis

Molecular Imaging Branch, National Institute of Mental Health

Positron emission tomography (PET) scanners dedicated to small animals are widely available and becoming standard equipment in large PET centers along with scanners for humans. A rapidly increasing number of genetically-modified mice and the improvement of spatial resolution in PET have made small animal PET as a potentially useful tool for neuroscientists and drug developers. However, just getting an image of small animal brain rarely provides useful information, and a measurement of Bmax/Kd is required in most cases. Because of the small size of rat and mouse brains, studies using small animal PET have a number of obstacles to achieve accurate quantification.

Representative difficulties include 1) limit of injectable mass dose, 2) pharmacokinetic modeling, 3) physics corrections, and 4) anesthesia or possible stress to the animal if the imaging is performed without anesthesia. My talk will focus on the first two issues by presenting our data on a phosphodiesterase (PDE) 4 ligand, (R)-[C-11]rolipram, and our new [C-11]-labeled ligand to image peripheral-type benzodiazepine receptors (PBRs).

To have quantifiable radioactivity in a small structure, compared to humans, a larger injection dose (in Bq/g body weight) is needed in small animals. However, because specific activity (in Bq/mol) of the radioligand cannot be increased by more than 1-2 orders, a mass dose of the radioligand (in mol/g body weight) becomes high in small animals. Such a high mass dose occupies non-negligible portion of the binding sites and decreases specific binding. This is understandable considering the classical experiment of saturation radioligand binding and the Scatchard plot.

After a bolus injection of a radioligand, both brain and plasma radioactivity dynamically change over time, and a measurement of Bmax/Kd cannot be done by obtaining a brain image at a single time point. If a binding site-free region does not exist as in cases of PDE4 and PBR PET imaging, it is necessary to measure the radioligand levels in arterial plasma at multiple points. Such measurements are challenging because of the small body size.

PETを用いたアミロイドとアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング

Molecular imaging of amyloid and acetylcholine esterase using PET

岡村信行、谷内一彦
Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai

東北大学・大学院医学系研究科・機能薬理学分野
Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine

アルツハイマー病（AD）は進行性の神経変性疾患で、2040年には全世界で8110万人が罹患すると予想されている。ADでは多くの神経伝達物質の減少が報告されており、また病理学的な特徴として細胞外に蓄積するアミロイドβ蛋白と細胞内に蓄積するタウ蛋白などのβシート構造を持った異常蛋白の蓄積がある。これらの異常蛋白はADの発症前より出現し、異常蛋白を減少させることは新しい治療戦略になると予想されている。またADの記憶と認知障害に関連して中枢コリン神経系の機能低下が観察されている。特にcholine acetyltransferaseとacetylcholinesterase (AChE)がAD患者の大脳皮質と海馬で減少して、認知機能低下と関連していることが報告されている。

分子イメージング（Molecular imaging）とは、生物が生きた状態のままで外部から生体内の遺伝子やタンパク質などの様々な分子の挙動を観察する技術である。特にPET（Positron Emission Tomography）を中心とした分子イメージング技術は「ものをみる」基礎技術であると同時に医用画像化技術への発展性を有し、多様なプローブ開発により創薬プロセス、疾患の超早期・先端的診断技術及び治療評価などの医療応用が可能な革新的新技術である。我々は、分子プローブとしてAChEをイメージングする[^{11}C]donepezilと異常βシート構造を標識するBenzoxazole誘導体の[^{11}C]BF-227を開発して探索的臨床研究を開始している。[^{11}C]donepezilによるAChEはAD患者で有意に減少し、[^{11}C]BF-227によるアミロイドβ蛋白はAD患者で有意に増加していることを証明した。ADにおけるAChEとアミロイドの分子イメージングはADの診断に新しい展開をもたらし、新しい治療法開発の一助となることが期待される。

共同研究者：荒井啓行（東北大・医・先進漢方）、工藤幸司、古本祥三（東北大・先進医工学）、岩田錬、船木善仁、田代学、伊藤正敏（東北大・サイクロトロンRIセンター）

Alzheimer's disease (AD) is an age-related and progressive neurodegenerative disease of the central nervous system. At the cellular levels, there are marked neurodegenerative changes accompanied with a reduction in many neurotransmitters and neuropeptides. The pathological hallmark of AD is the accumulation of amyloid-forming proteins both extracellularly (amyloid-beta protein) and intracellularly (tau protein) in the brain. These protein accumulations are considered to start before the appearance of clinical symptom of dementia and regarded as a target for treatment of AD. A remarkable dysfunction of the cholinergic system, characterized by deficits in memory and cognitive functions, has been observed in several brain regions of patients suffering from AD. Especially, choline acetyltransferase and acetylcholinesterase (AChE) activities in the neocortex and the hippocampus are reported to be lowered in AD, and decreased activity correlates with the severity of cognitive impairment. We have developed a series of carbon-11 labeled molecular imaging probes that target AChE and beta-pleated sheet structure of amyloid. In this symposium, we will show [^{11}C]donepezil, a molecular probe for imaging AChE, and [^{11}C]BF-227, a novel PET probe for imaging amyloid. The clinical PET studies using [^{11}C]donepezil and [^{11}C]BF-227 successfully differentiate AD patients from aged normal subjects. Molecular imaging of AChE and amyloid offer a new insight for diagnose AD and also hope for the identification of individuals who are at risk of developing dementia and the application of potential preventative treatments.

Collaborators: Hiroyuki Arai (Geriatric and Complementary Medicine), Yukitsuka Kudo, Shozo Furumoto (Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization), Ren Iwata, Manabu Tashiro, Yoshihito Funaki, Masatoshi Itoh (Cyclotron and Radioisotope Center)

OMRIによる生体レドックス動態のナノスケールイメージング
Nanometer scale imaging of in vivo redox reaction using OMRI

内海英雄、山田健一、市川和洋、酒井浄、木下祐一、松元慎吾、永井美香、安川圭司、古里絵美
Hideo Utsumi, Ken-ichi Yamada, Kazuhiro Ichikawa, Kiyoshi Sakai, Yuichi Kinoshita, Shingo Matsumoto, Mika Nagai, Keiji Yasukawa, Emi Furusato

九州大学大学院　薬学研究院　機能分子解析学
Department of Bio-Function Sciece, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

活性酸素や活性窒素種などのフリーラジカル産生あるいはレドックス状態の変化が種々の疾患成因との関連で注目されているが、疾患の第一成因であるか、あるいは二次的に障害の進展に関係するのか等に関して明らかとなっていない。生体内で、活性酸素動態、即ち、どの活性酸素が、何時、どこで、どのように産生し、何と反応するか、あるいは活性酸素動態と関連してレドックス状態の変化を無侵襲画像解析することが可能となれば、酸化ストレス性疾患の病態解明と抗酸化性医薬品の開発に有力な情報となりうる。

電子スピン共鳴法（Electron Spin Resonance、ESR）は、フリーラジカルを選択的に観測する高感度分析法で、生体計測ESR装置および画像化装置を組み込んだESRIを用いると、実験動物丸ごとで生きたままラジカルを測定し、画像解析できる。我々は、ニトロキシルラジカルが活性酸素やレドックス変化により容易に還元され、その常磁性を失うことに注目し、ニトロキシルラジカルをプローブとした生体計測電子スピン共鳴(in vivo ESR)/スピンプローブ法を提唱してきた。この手法を種々の酸化ストレス性疾患モデルに適用し、酸化ストレス性疾患においても活性酸素種の関わりが多様であることが明らかとした。

最近、オーバーハウザー効果を利用したフリーラジカル画像化装置OMRIにニトロキシルプローブを組み合わせ、フリーラジカルやレドックスの動態に関しナノメータースケールで画像を得る方法を開発した。即ち、膜透過性や生体内分布が異なるニトロキシルプローブを^{14}N、^{15}Nで標識し、^{14}N、^{15}Nを区別してOMRI撮像すると、ナノメータースケールで分子イメージングが可能となった。また、ニトロキシルプローブと、その還元体であるヒドロキシルアミンを^{14}N、^{15}Nで標識すると、酸化還元の両反応を分離画像が、複数の薬剤を^{14}N、^{15}Nニトロキシル標識すれば、それらの薬物動態を同一個体で区別して画像解析が可能となった。本講演ではOMRI画像化の手法の原理とその応用例を中心に紹介する。

Overhauser enhanced MRI (OMRI), which is a double resonance technique, creates images of free radical distributions in small animals by enhancing the water proton contrast (MRI) via the Overhauser Effect (electron spin resonance; ESR). Several studies have demonstrated non-invasive assessment of free radical generation in disease models using low frequency ESR spectroscopy/imaging and nitroxyl probes. *In vivo* ESR signal intensities of nitroxyl radicals decreased with time after injection and the decrease was enhanced in oxidative disease models in a site-specific manner. The enhancement of nitroxyl signal decay, which was related to the generation of ROS, the activity of redox enzymes, and the pharmaco-dynamics of the probes, could be used as a marker of in vivo redox state.

In this study, we show images of nitroxyl probes labeled with ^{14}N and ^{15}N nuclei by changing the external magnetic field for ESR irradiation in field-cycled OMRI. By using membrane-permeable and impermeable nitroxyl probes with ^{14}N and ^{15}N nuclei, OMRI demonstrated the simultaneous dual images at nanometer scale around bio-membranes, and also two individual chemical processes, oxidation and reduction, could be visualized in a dose-dependent manner. The pharmacokinetics in mice was assessed with OMRI after radical administration. This OMRI technique with dual probes offers significant applicability to nanometer scale molecular imaging and simultaneous assessment of independent processes in gene-modified animals.

[Utsumi H. et al, Arch. Biochem. Biophys., 416, 1-8 (2003). Yamato M. et al, Free Radic. Biol. Med., 35, 1619-1631 (2003), Yamada K. et al. Antioxid. Redox Signal., 6, 605-611 (2004). Utsumi H. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:1463-1468 (2006). Utsumi H. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 317:1-8 (2006)]

自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう

Pervasive developmental disorders: Toward understanding at the genetic level

東田陽博
Haruhiro Higashida

金沢大学 21 世紀ＣＯＥプログラム「発達・学習・記憶と障害の革新的脳科学の創成」
Kanazawa University 21st Century COE Program on Innovative Brain Science on Development, Learning and Memory and Department of Biophysical Genetics

はじめに　：　発達障害の分子解明を目指して

自閉症やアスペルガー症候群を含む広汎性発達障害は、神経発達の障害によって生じる病気である。社会性の障害、コミュニケーションの障害、想像力の障害とそれに基づく行動の障害（こだわり行動）を三大徴候とする病気である。遺伝的要因としては複数の候補遺伝子が挙げられているが、まだ確定したものはなく、今、真剣に研究しなければならない時期にある。
この病気の中の一部には、触法的行為を起こす人達がおり、解決に向けて社会要請が強い。従って、本シンポジウムでは、発達障害の医学・生物学的基盤を理解し、分子解明を目指す一助にする。

Autism is a neurodevelopmental disorder of genetic origins. Autistic disorder is classed within the broad domain of pervasive developmental disorders (PDD) that includes Asperger syndrome, Rett syndrome, childhood disintegrative disorder, and PDD not otherwise specified (PDD-NOS). Prevalence estimates show a rate of 0.1-0.2% for autism and 0.6% for the range of PDD disorders. Phenotypes are heterogeneous. Autism is the prototypical PDD, and is characterized by impairments in three core domains (Wing's symptome): (1) social interaction, (2) language development, and (3) patterns of behavior. Clinical pattern of impairment vary, and the level of cognitive functioning of individuals with autism spans from profound mental retardation to superior intellect. There is yet no definitive biological or clinical marker for autism, nor is it expected that a single gene is responsible for its expression, though as many as 15 genes may be involved.
I will briefly introduce our interest in PDD. Six speakers, including Drs. Toshiro Sugiyama, Genzo Toichi, Yutaka Hata, Yoshio Minabe, and Kenji Shigemi, in this symposium review what is currently known about PDD from the view point of clinical trials, the genetic and environmental risk factors, neuropathology, and psychopharmacology, and brain imaging. We will discuss the etiology and the application of new techniques in the PDD research, including the investigation of abnormal regulation of gene expression, proteomics, and the use of PET and postmortem analysis of the brain. Finally, Dr. Ritsuko Semba will give us conclusive remarks.

自閉症スペクトラム問題とその真実
Autism spectra; the issue and the truth

杉山登志郎
Toshiro Sugiyama

あいち小児保健医療総合センター　心療科
Division of Child Psychiatry, Aichi Children's Health and Medical Center

近年、自閉症スペクトラムはわが国において大きな問題となっている。高機能広汎性発達障害の青年により生じた重大犯罪は社会的な問題となった。また最近行われた悉皆調査では、自閉症スペクトラムの児童は急激な増加を示しており、2パーセントという報告も登場した。この様な増加の中で、学校教育においてはどのクラスにも自閉症スペクトラムが存在する状況となり、学校教育上の大問題となっている。さらに、これまで統合失調症を始めとする異なった診断を受けていた青年、成人の誤診例も数多く存在することが明らかとなった。

一方で、長い間謎であった自閉症の体験世界は、数多くの自伝が世界のあちらこちらから著されることによって、次第に明らかになってきた。また生物学的な問題も、根本的な問題に直結する所見が少しずつ解明されるようになった。

自閉症スペクトラムは増えたのであろうか？自閉症スペクトラムは犯罪に結びつきやすいのであろうか？その社会的適応を向上させるものは何か？自閉症スペクトラムに見いだされた脳機能の所見は、社会性の障害や想像力の障害だけでなく、知覚過敏性の問題なども説明できるものでなくてはならないはずである。また治療に直結するものでなくてはならないはずである。

臨床的な研究から、自閉症スペクトラムの問題と真実を検討する。

In recent years, autism spectrums became a key issue in Japan. Serious crimes which have been caused by high-functioning autism spectrum adolescents have become a social problem. Total population study of autism spectrums showed the increase of these children, and the most recent study reported the prevalence to be 2 % in Nagoya City. Now, we have at least one autism spectrum student in every school class. It poses a serious problem for Japanese school education. On the other hand, it has gradually become apparent that there are many autism spectrum adolescents and adults who had been misdiagnosed with other psychiatric disorders; schizophrenia, BPD and so on.

Nevertheless, we have been to be able to know the experience of autism by the many autobiographies written by high-functioning autism adults. We also were able to get obtain some new biological findings which might be connected with the cause of autism.

Are autism spectrums increasing? Are autism spectrums directly connected with crimes? The findings of brain function, if they are indeed the key, must be able to explain psychopathologies of autism spectrums not only impairment of socialization and imagination but also problems of hypersensitivity. They also must be able to contribute to the therapy.

The author shows the clinical evidence of autism spectrums, and attempts to discuss the relevant issue and the fact of autism spectrums from a clinical perspective.

発達障害と分子遺伝学

大野耕策[1]、檜垣克美[2]、難波栄二[2]、
二宮治明[3]

[1]鳥取大学医学部附属病院　脳神経小児科、
[2]鳥取大学生命機能研究支援センター、
[3]鳥取大学医学部生命科学科

日本では自閉性障害、注意欠陥/多動性障害、学習障害、知的障害を含めて“発達障害”と総称される。これらの中で特異な臨床症状、検査データを示す場合は、特異な“発達障害”あるいは症候群として扱われる。特異的“発達障害”の中で、自閉性障害を合併しやすい疾患として脆弱X症候群、レット症候群、結節性硬化症などが知られている。また、最近では、巨脳を伴う自閉性障害では、多発性の過誤腫を示すCowden症候群の原因遺伝子PTENの変異が見いだされ、さらにPtenを不活性化したマウスでは巨脳がおこり、自閉症に類似した行動異常を示すことが報告され、PTEN遺伝子と“発達障害”の関係が注目されている。

結節性硬化症患者のおよそ90%がてんかんを合併し、70%が知的障害、50%が自閉性障害を合併する。結節性硬化症はTSC1とTSC2の2つの遺伝子変異によっておこり、脳の病変は部分的な皮質形成障害（大脳皮質結節）が特徴的でそれ以外の大脳皮質の構造は異常がない。この結節がてんかん、知的障害、自閉性障害の発生と関係していると考えられている。脳以外の過誤腫性病変がLoss of HeterozygosityでTSC1(またはTSC2)の正常なアリルも不活性化することで形成されるが、皮質結節形成の分子機構は明らかではない。

結節性硬化症に合併する知的障害、自閉性障害が2つの原因遺伝子で重症度が異なる可能性、変異の場所による症状の違いがある可能性がある。TSC1とTSC2遺伝子変異を検索した140名の日本人患者について検討した結果、TSC2変異を持つ例の方が重症な知的障害と難治性てんかんを合併していた。しかし、同じ遺伝子変異でも“発達障害”の重症度は異なっていた。

TSC1/TSC2遺伝子は複合体として働き、細胞分裂、細胞増殖、細胞接着と移動などと関係する複数のシグナルを抑制的に制御する可能性が示唆されている。これまでTSC1とTSC2の機能的相違は明らかでなかったが、NGF刺激後のPC12細胞でTuberinとHamartinの作用が異なる可能性について報告する。

広汎性発達障害の認知特性とその神経基盤に関する知見

Characteristics of cognition and a possible neural basis of pervasive developmental disorder

十一元三
Motomi Toichi

京都大学医学部保健学科
ケースウェスタン＝リザーブ大学医学部精神神経科／
クリーブランド大学病院児童青年期精神医学部門
School of Health Science, Kyoto University Faculty of Medicine
Department of Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine/
Division of Child & Adolescent Psychiatry, University Hospitals of Cleveland,
Cleveland, OH, USA

下位診断（自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能型の広汎性発達障害）や知的発達の多様性によらず広汎性発達障害（PDD）に共通する診断学的特徴は、「対人相互的反応性の障害」と「興味・関心・行動様式等の強迫的な限局化と反復傾向」である。臨床上、PDDにみられる精神生理学的特徴は広い領域にわたり、診断基準と関連する対人行動、感情、強迫に加え、覚醒、緊張、注意、馴化、条件学習、知覚、言語処理、記憶、協調運動などに及んでいる。

この10年余り、PDDに関する認知研究や神経科学的研究の報告が増加しているが、認知検査や脳機能画像から得られる所見はあまり一定しておらず、被験者の年齢、全般的知能、言語能力、課題のパラダイムによって変化している感がある。さらに、PDDの下位診断概念が充分安定しておらず、例えば自閉性障害と異なりアスペルガー障害では認知所見にも明確なパターンを認め難い。

最も顕著かつ一貫した特徴を持つPDDである自閉性障害の神経基盤としてこれまで提唱された仮説には、「覚醒（脳幹）障害説」、「海馬障害説」、「小脳障害説」、「実行機能障害説」を始めとする「前頭前野障害説」、そして「扁桃体-辺縁系障害説」がある。これらのうち、再現性の高い堅固な所見や神経学的妥当性、動物モデルの知見などとの整合性の点より、近年、強く注目されているのが「扁桃体-辺縁系障害説」である。扁桃体は、以前より霊長類やラットでの研究や側頭葉てんかんに関する知見を通じてその機能が推測されてきたが、最近は脳画像研究などにより情動との関連が確実視されている神経核である。その投射部位は、覚醒を制御する脳幹部、自律神経の活動と関連する視床下部（乳頭体）、注意との関連が深い帯状回（前方部を含む）、強迫との関連が疑われる尾状核頭部、社会的行動の制御とかかわる眼窩部前頭前野、エピソード記憶の固定を担う海馬などに及んでいる。それらの機能は、上述したPDDの精神生理学的特徴とよく対応している。当日の発表では、臨床像、認知研究の結果、そして神経学的知見を照らし合わせることにより、この仮説の妥当性と問題点について検討する。

The fundamental characteristic of pervasive developmental disorder (PDD), which includes autistic disorder (autism), Asperger's disorder, and PDD not otherwise specified, can be captured as impairments in social and emotional interaction, and a limited range of interest. PDD-associated traits are seen in a variety of psychophysiological areas, such as social behavior, emotion, obsession/compulsion as well as vigilance (arousal), attention, conditioned learning, habituation, memory, language processing, sensory processing, and motor coordination. Since characteristics of PDD vary greatly among subtypes of PDD and intellectual levels, it appears best, at present, to discuss a neural background of PDD based on findings on a subtype with most salient features, i.e. autism.

Brain structures that were suspected to be a neural basis of autism include brainstem (ascending reticular activating system, ARAS), hippocampus, cerebellum, dorsolateral prefrontal cortex, and amygdala and related limbic structures. Among them, the amygdala-limibic hypothesis has drawn increasing attention because of its empirical evidence (autopsy studies) and consistency with recent findings on amygdala function.

It has been known that amygdala has an important role in social behaviors and emotion. Amygdala has rich direct and indirect projection to such areas as ARAS, hypothalamus (mammillary body), caudate nucleus (head), anterior cingulated cortex, orbitofrontal cortex, and hippocampus, which have close relationships with vigilance, autonomic arousal, obsession/compulsion, attention, control of social behavior, and episodic memory, respectively. Some primate studies also supported the amygdala-limbic hypothesis of autism. The validity and problems of the hypothesis will be discussed.

シナプス接着分子 neuroligin を裏打ちする足場蛋白 S-SCAM/MAGI-2 が司る蛋白相互作用

Protein interactions mediated by S-SCAM/MAGI-2 that is associated with neuroligins

畑裕、飯田純子、壽美田一貴、川田現、佐藤勇次
Yutaka Hata, Junko Iida, Kazutaka Sumita, Akira Kawata, Yuji Sato

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・病態代謝解析学分野
Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Neuroligin はシナプス後膜に局在する一回膜貫通型接着分子で、シナプス前膜の neurexin を介して前シナプスの構造を誘導することが知られている。ヒトには 4 つのアイソフォームがあり、そのうち neuroligin 1 と 3 は興奮性シナプスに、neuroligin 2 は抑制性シナプスに局在する。また、neuroligin 3 と 4 の遺伝子変異が自閉症をもたらすことが、複数の独立した家系から報告されている。Neuroligin 異常に由来する自閉症例は稀と考えられるが、明確な細胞生物学的機能をもつ分子の異常が自閉症の原因につながることは、自閉症の共通病態に示唆を与える。私たちは neuroligin に結合する裏打ち蛋白 S-SCAM/MAGI-2 の解析を行っている。S-SCAM/MAGI-2 はグアニル酸キナーゼ領域、複数の PDZ 領域、2 つの WW 領域をもつ分子で、タイトジャンクションや腎臓スリット膜に分布する MAGI-1/BAP1 や MAGI-3/Slipr とともにファミリーを形成している。これまでに私たちは、S-SCAM/MAGI-2 が β-catenin によって興奮性シナプスの cadherin 接着部位に集積され、続いて neuroligin のシナプスへの集積に関わること、β-catenin の分解制御に重要な axin とも結合し、GSK3-axin の相互作用に拮抗することを介して GSK3 による β-catenin のリン酸化を抑制することを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、S-SCAM/MAGI-2 が興奮性シナプスにおいては、NMDA 型グルタミン酸受容体の活動に依存して、細胞骨格制御に関与することを報告する。さらに、S-SCAM/MAGI-2 が cadherin 系、neuroligin 系に加えて β-dystroglycan とも相互作用することを示し、その意義について考察する。最後に、S-SCAM/AMGI-2 が樹状突起スパインで蛋白翻訳される分子として知られる dendrin を介してエンドサイトーシス・アポトーシス関連分子 CIN85/SETA/Ruk と複合体を形成することもあわせて発表する。

Neuroligins are neuronal cell adhesion molecules that interact with neurexins and induce presynaptic structures in vitro. Neuroligin 1 and 3 are localized at excitatory synapses, while neuroligin 2 is at inhibitory synapses. Mutations of neuroligin 3 and 4 are reported to cause autism. Neuroligin mutations are not common among autistic patients, but together with that neuroligins are implicated in synaptogenesis, the studies of neuroligins will shed light on the pathophysiology of autism. We have studied S-SCAM/MAGI-2 that binds neuroligins. S-SCAM/MAGI-2 harbors multiple PDZ, one guanylate kinase, and two WW domains. It forms a family of proteins with MAGI-1/BAP1 and MAGI-3/Slipr, both of which are localized at tight junctions in epithelial cells. S-SCAM/MAGI-2 is tethered by beta-catenin to cadherin-based adhesion site and subsequently recruits neuroligins to synapses. It also interacts with axin that is involved in beta-catenin degradation. S-SCAM/MAGI-2 blocks the interaction of axin and GSK3, resulting in the inhibition of GSK3-dependent phosphorylation of beta-catenin. We will report here that S-SCAM/MAGI-2 functions as a scaffold to regulate the cytoskeleton under the condition that NMDA receptors are functionally active. We will also show the interaction of S-SCAM/MAGI-2 with beta-dystroglycan besides cadherins and neuroligins, and discuss the putative physiological meanings of this interaction. Finally, we will demonstrate that S-SCAM/MAGI-2 binds dendrin, a dendritically translated protein, and is linked via dendrin to CIN85/SETA/Ruk, a versatile scaffold protein that plays a role in endocytosis of membrane receptors and apoptosis.

分子イメージング・分子遺伝によるアスペルガー障害の新規研究戦略

A new strategy for Asperger's disorder research with molecular-imaging & molecular-genetics studies

三辺義雄
Yoshio Minabe

浜松医科大学精神神経医学
Department of Neuropsychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

自閉症は3歳以前に始まる、対人的相互反応における質的な障害、意思伝達の質的な障害、行動、興味および活動が限局され、反復的で常同的な様式で特徴づけられる疾患である。その中でアスペルガー障害は、様々な問題行動が伴うので昨今注目を浴びているが、知的障害を持たない自閉症として位置づけられている。一方、DSM-IVには高機能自閉症の定義はないが、一般にIQ70以上が高機能自閉症であると定義されており、アスペルガー障害とほぼ同じ患者群を指している。アスペルガー障害は、自閉症の中の約4分の1を占め、小学校の高学年になると心の理論が次第に獲得され、集団行動への参加が認められてくるが、特有な情報処理機構の障害により深刻な適応障害を有し、対人関係に過敏となり被害的になることがあり、不登校、ひきこもり、いじめ、暴力行為など様々な問題を派生することがある。我々は今回セロトニン・トランスポーターに注目してPET研究を行なった。対象はアスペルガー障害12名、健康健常者12名である。トレーサにはセロトニン・トランスポーターへの選択性の高い[^{11}C](+)McN5652を用いた。臨床症状については、Aggression Questionnaire、Hamilton Rating Scale for Anxiety、Hamilton Rating Scale for Depression、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scaleで評価した。その結果は、アスペルガー障害では健常者と比較して，大脳皮質全般，基底核，中脳，小脳に渡る広範囲の部位でセロトニントランスポーターが有意に低下していた。視床のセロトニントランスポーターの低下が強迫症状の強度と有意な相関を示した。今回の結果によって、アスペルガー障害では神経発達の段階、成長過程においてセロトニン系メカニズムの障害が起きていることが示唆される。さらに、我々はアスペルガー障害における遺伝子変化を測定し、その結果を合わせ、当日は分子イメージ・分子遺伝の双方の所見を統合した考察を行いたい。

Serotonergic abnormalities have been hypothesized to contribute to autism. Approximately 25% of individuals with autism are diagnosed with Asperger's disorder. Asperger's disorder is associated with relatively intact cognitive functions (i.e. IQ above 70). Individuals with Asperger's disorder are usually scrupulously law-abiding, but may be sensitive to perceived slights, disruptive, or even antisocial. Our purpose was to investigate the serotonin transporter (SERT) in various brain regions of Asperger's disorder using positron emission tomography and [^{11}C](+)McN5652. Twelve Asperger's disorder subjects, free of psychiatric medications and co-morbidities, and 12 matched health control subjects underwent PET scans. Psychiatric symptoms were evaluated by using Aggression Questionnaire,Hamilton Rating Scale for Anxiety,Hamilton Rating Scale for Depression and Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. In subjects of Asperger's disorder, the serotonin transporter was lower in all brain regions, with significant differences in the cerebral cortex, basal ganglia, midbrain, and cerebellum. The serotonin transporter reduction in the thalamus was significantly associated with the severity of obsessive symptoms. The study provides evidence of a serotonergic dysfunction in patients of Asperger's disorder. Functional abnormality in the thalamus may be involved in the pathophysiology of obsessive symptoms. We also examined the changes of gene expression of Asperger's disorder. We will discuss about the association analysis of the genetic findings and the PET-scan findings of Asperger's disorder in our presentation.

麻酔科医からみた自閉症

The challenging approaches to the autistic people by the anesthesiologists in Aichi Prefectural Colony Central Hospital

重見研司[1]、水野省司[2]、上田雅史[1]、仙波りつ子[3]、村上剛[1]、信川泰成[1]
Kenji Shigemi[1], Shouji Mizuno[2], Masashi Ueda[1],
Ritsuko Katoh-Semba[3], Tsuyoshi Murakami[1], Yasunari Nobukawa[1]

[1]福井大学医学部　器官制御医学講座　麻酔・蘇生学領域、[2]愛知県心身障害者コロニー　中央病院　麻酔科、
[3]愛知県心身障害者コロニー　発達障害研究所　周生期部
[1]Department of Anesthesiology and Reanimatology,Faculty of Medical Science, University of Fukui,
[2]Department of Anesthesiology, Aichi Prefectural Colony Central Hospital,
[3]Department of Perinatology, Institute for Developmental Research, Aichi Prefectural Colony

医学系の中にあって麻酔科は、ヒトの意識レベルを制御することを視野に入れている。従来、麻酔科医は、無意識であるヒトの手術中の全身管理を生業としてきたため、その技術と知識を集中治療医学や救急医学、緩和医療などに応用することが目立つ。しかし、本来は、手術を受けるヒトの不安を取り除き、痛みを無くし、手術中の安楽な眠りを保障するのが務めである。すなわち、「不安」や「痛み」「眠り」という大きな課題を対象とした医学である。愛知県コロニーでは、精神遅滞や自閉症など、精神の発達に異常を持ちながら一般的な外科的処置を受ける症例が多い。こういった症例に対処するにあたって、麻酔科医は、各症例が日常的に内服している薬剤と麻酔薬との相互作用に配慮するだけではなく、入院から退院まで、平穏に日常生活が過ごせるように工夫する役目を担う。その際、各科の医師やスタッフの協力の下、各症例の「脳機能」を評価し、それに応じた対処を考えなくてはならない。精神遅滞においては、大脳など中枢神経系に肉眼的に解剖学的な異常が存在するために正常な精神が発達できない症例もあるが、現時点では解明できない原因で精神の発達が遅い場合もある。基本的にこういった症例には、精神年齢を基準とした対処が奏効する。一方、自閉症においては、精神の発達が遅れているのではなく、異方向に発達した印象を受ける。加えて、その状態で社会生活を営むため、本人の反応と社会の反応の相互作用により、複雑な発達状態を呈する。具体的には、日常生活においては痛覚が鈍いように見えるが、全身麻酔下では手術侵襲に対する反応は健常人と変わらない。換言すると、意識下では痛みを感じないが、無意識下では痛みに反応する。また、全身麻酔の導入に際して、ジアゼパムやミダゾラムなどいわゆる鎮静剤は多量に必要とするが、NMDA 拮抗薬であるケタミンは通常通り効果がある。その他、術後の鎮静にアドレナリンα２作動薬であるデキサメトミジンが有効であるなど、興味深い知見が蓄積している。私見であるが、精神が「刷り込み」から「条件反射」へ発達する過程で不具合が生じたのではないかとも考えられるので合わせて紹介したい。

The appropriate control of the conscious level of the patients in the surgical operating room and the intensive care unit is one of the main goals of the anesthesiologists. Specifically, the anesthesiologists relieve pre-operative anxiety and surgical pain and put the patients to good sleep. Besides considering the interactions between daily medication of patients and a drug for general anesthesia, we need to take care of them in the hospital to bring them untroubled daily life. For these purposes, we evaluate the function of their minds, work out a strategy and control their emotion and behavior. When we treat the patients with mental retardation, we assume the responsibility of taking some anesthetic evaluations based on the intelligence quotient (I.Q.). However, it is challenging to take care of the autistic patients because their mental development does not seem to retardate but to develop in the unusual direction. Their way to development become much more complicated by some interaction between the societies of normal people and autistic people. In our cases, the pain sensitivity of the autistic people seems to be so insensitive that physical disorders are much more serious than those of normal people. On the other hand, other sensory systems such as touch and hearing are so susceptible; autistic people tend to get into unfavorable behaviors. It is interesting that the responses of the vital signs of the autistic people during surgical operations under general anesthesia are almost the same as those of the patients without autism. In other words, autistic people feel noxious stimulus under general anesthesia although they do not feel pain under clear consciousness. Autistic people need almost five times doses of anxiolytics, such as diazepam and midazoram. However, ketamine, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, has almost same effects in usual dose. These results of our observations suggest that the mind of autistic people cannot reach to the normal level by some problem at the immature stage in the process of developing.

抄録

国際ミニシンポジウム
ワークショップ

IS-1-1

Searching for vulnerability genes of schizophrenia: Taiwan Experience

Hai-Gwo Hwu[1,5], Chih-Min Liu[1], Yu-Li Liu[2], Cathy S.J. Fann[3], Ueng-Cheng Yang[4], Wei. J. Chen[5], Chun-Houh Chen[6].

[1]Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University, [2]Institute of psychiatry and Drug Abuse, National Health Research Institutes, [3]Institute of Biomedical Science, Academia Sinica, [4]Institute of Bioinformatics, National Yang-Ming University; [5]Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, [6]Institute of Statistical Science, Academia Sinica, Taiwan.

Schizophrenia is a complex disorder with familial tendency and has a heritability of 70%. Heterogeneity of both clinical and genetic domains makes the work in searching for vulnerability genes of schizophrenia to be a difficult one, but not an impossible task. In Taiwan, the task of gene hunting of schizophrenia is beneficial by the facts that we have a relatively homogeneous Taiwan Han Chinese ethnicity, and have a psychiatric service network having good partnership with the family group. We have collected 750 schizophrenia families with at least 2 affected siblings and 150 Trio families, as well as 200 control families. Linkage analyses in Taiwanese sample revealed candidate chromosome regions (1q42.1, 6p22-24, 8p14, 10q22.3, 15q14, 22q12), which may harbor multiple potential vulnerability genes. Both candidate gene and positional cloning studies using association analysis, guided by the endophenotype indicators of impairment in sustained attention assessed by continuous performance test and impairment in executive function assessed by Wisconsin card sorting test, we found 19 potential candidate genes, including DISC 1, NRG1, NOTCH4, PPP3CC, ··· etc. Direct sequencing study on these potential candidate vulnerability genes, assisted by bioinformatics analyses, is going on and we expect to find multiple risk mutations and/or polymorphisms of the candidate vulnerability genes. The validity study on the potential candidate vulnerability genes and risk polymorphism using gene functional approach is underway. The heterogeneity of schizophrenia is treated as a fundamental issue in the task of vulnerability gene hunting of schizophrenia. The correlation of vulnerability genes, neurobiological impairment and clinical syndromes is under consideration. We hypothesized that there are 3 subtypes of schizophrenia, and each subtype has a specific constellation of different vulnerability genes belonging to a specific functional pathway.

IS-1-2

Identification for Risk Mutations of NRG1 and DISC1 in Taiwanese Schizophrenia

Chih-Min Liu[1], Hai-Gwo Hwu[1], Yu-Li Liu[1], Cathy S-J Fann[2], Ueng-Cheng Yang[3], Wei J Chen[4], Shih-Feng Tsai[5], Ming T Tsuang[6], Stephen V. Faraone[7], Tzung-Jeng Hwang[1], Shi-Kai Liu[1], Ming-Hsien Hsieh[1]

[1]Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital, [2]Institute of Biomedical Science, Academia Sinica, [3]Institute of Bioinformatics, National YangMing University, [4]Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, [5]Section of Genomic Medicine, National Health Research Institute, [6]Institute of Behavior Genomics, UCSD, USA, [7]Medical Genetic Research Center, Department of Psychiatry and Behavior Science, SUNY Upstate Medical University, NS, USA

Schizophrenia is a serious neuropsychiatric illness affecting 1% of the general population. Family, twin, and adoption studies have shown that schizophrenia is predominantly genetically determined and has high heritability. Genome scan meta-analysis studies revealed that several chromosome regions might harbor susceptibility genes of schizophrenia. The linkage studies using families with at least two affected siblings of schizophrenia in Taiwan revealed suggestive evidence for linkage of schizophrenia to chromosome 1q42, 6p24-23, 8p21-12, 10q22, 15q13-14, and 22q12. We found several potential candidate genes on the above linked regions, of which Disrupted in Schizoprheia 1 (DISC1) and Neuregulin 1 (NRG1) were most replicated in other ethnic samples.

In this study, we focused on searching for the risk mutations of DISC1 and NRG1 by direct sequencing, then following validation in large case-control samples. For the two genes with large genomic regions , the most important thing is to set the priority for sequencing. With bioinformatic work, we have set the priority of the genomic regions of three classes: exons, promoter regions, and introns, including Haplotype associated region and highly conserved region. We have systematically sequenced the most important genomic regions of the two genes.

The sequencing sample included 50 controls and 100 patients. We have found 94 SNPs in the sequencing work of DISC1, of which 67 are novel, and 2 insertion/deletion polymorphism, and found 56 SNPs in NRG1, of which 43 are novel. Considering the statistical power, we set the following criteria for further genotyping work. If the minor allele frequency of the SNP below 10%, we will genotype the SNP if the MAF difference is above 2 % between cases and controls. If the minor allele frequency of the SNP above 10%, MAF difference above 4 % is requested. There are 37 and 12 SNPs respectively in DISC1 and NRG1, which meet the criteria for further genotyping in large case-control samples. We will present the detail results in the meeting.

IS-1-3

A magnetic resonance spectroscopic study in schizophrenia patients with different genetic loading

Tzung-Jeng Hwang[1], Yi-Ru Pan[1], Hon-Man Liu[2], Hai-Gwo Hwu[1]

[1]Department of Psychiatry, [2]Department of Medical Imaging, National Taiwan University Hospital

Background

Reduced N-acetyl aspartate (NAA) measures in both medial temporal lobe and prefrontal areas were reported in schizophrenia patients. However, there have been rare studies focusing on putative magnetic resonance spectroscopy (MRS) findings in schizophrenia patients with different genetic loading.

Methods

Thirty-six co-affected sibling pairs of schizophrenia patients (multiplex schizophrenia, MS), 44 non-familial schizophrenia patients (simplex schizophrenia, SS), and 41 demographically comparable controls were included. All participants received clinical evaluations and proton-MRS examinations. The peak area of 3 neurochemical signals (NAA; phosphocreatine+creatine, CRE; choline-containing compound, CHO) was calculated by the manufactory software and neurochemical ratios were determined [i.e., NAA/CRE, NAA/CHO, CHO/CRE] for bilateral hippocampal and prefrontal areas. SAS mixed model variance analysis was used for data analysis and age, gender, handedness, duration of illness and medication status were controlled.

Results

Significant reductions of NAA/CHO in patients with MS were found in bilateral prefrontal areas compared with those in control group, even after control of medications and handedness. There is no effect for other metabolite ratios or other regions of interest. Although metabolic ratios in patients with SS were lower than those in control group, they did not survive the Bonferroni test. However, these 3 study groups (control group, SS and MS) did show a statistically significant decreasing trend in frontal NAA/CHO.

Conclusions

The study revealed a genetic loading related gradient of NAA/CHO reduction in prefrontal area. Although with some limitations, these findings add further evidence for the role of genetic predisposition underlying the prefrontal neurochemical changes in schizophrenia.

IS-1-4

Dopamine transporters and cognitive function in methamphetamine abuser after a short abstinence: A SPECT study

Yuan-Hwa Chou[1], Wen-Sheng Huang[2], Tung-Ping Su[1], Ru-Band Lu[3], Fang-Jung Wan[4], Ying-Kay Fu[5]

[1]Department of Psychiatry, Taipei Veterans General Hospital & National Yang Ming University, Taipei, Taiwan, Department of [2]Nuclear Medicine and [4]Psychiatry, Tri-Service General Hospital & National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan, [3]Institute of Behavioral Medicine & Department of Psychiatry, College of Medicine & Hospital, National Cheng-Kung University, Taipei, Taiwan, [5]Institute of Nuclear Energy Research, Lung-Tan, Taoyuan, Taiwan

Abstract

Methamphetamine (METH) is a potent central stimulant and highly addictive drug. Pharmacological studies have demonstrated that METH has a marked effect on dopamine transporters (DAT), which results in elevation of endogenous dopamine (DA) levels. This mechanism has been thought to have a major contribution in the addictive behaviour of METH abusers. The purpose of this study was to examine the change of DAT binding in METH abusers in a two-week period of abstinence and its association with cognitive function. Seven healthy subjects and seven METH abusers were recruited. At baseline conditions, the values of specific uptake ratio (SUR) of DAT binding measured by single photon emission computed tomography were lower in METH abusers than in controls. After a two-week period of abstinence, DAT binding was partially recovered and there were no statistic differences in SUR between METH abusers and controls. There was a borderline correlation between the changes of DAT binding in the right, but not the left, striatum and %Error of Wisconsin Card Sorting Test. These findings indicate that DAT binding in METH abusers can be reversed in a short period of abstinence. The recovery of DAT binding was asymmetric and possibly parallel with the improvement of cognitive function.

IS-1-5

Dysfunctional prefrontal regional specialization and its compensation in patients with schizophrenia

Hao-Yang Tan[1,2], Steven Sust[1], Joshua W. Buckholtz[1], Venkata S. Mattay[1], Andreas Meyer-Lindenberg[1], Michael F. Egan[1], Daniel R. Weinberger[1], Joseph H. Callicott[1]

[1]Clinical Brain Disorders Branch; Genes, Cognition, and Psychosis Program; National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, [2]Department of Psychological Medicine, National University of Singapore, Singapore.

Objective:
Higher-order cognitive processing engaged by incremental working memory (WM) load has been suggested to hierarchically employ more dorsal versus ventral prefrontal resources in healthy individuals. As WM performance is impaired in schizophrenia, especially at higher executive loads, we investigated how this prefrontal functional organization might be altered in disease, independent of performance deficits.

Methods:
Using N-back WM fMRI data acquired, we studied 15 patients and 26 healthy controls, and also examined subgroups divided on WM performance: 1) 8 schizophrenia patients (SZ1) and 14 controls (NC1) in whom high WM performance accuracy was achieved with no change between 1-back and 2-back and no between-group differences, and 2) 7 patients (SZ2) and 12 controls (NC2) in whom WM performance fell significantly from 1-back to 2-back without between-group differences.

Results:
High-performing (NC1) but not low-performing controls (NC2) responded to incremental WM executive load with disproportionately greater dorsal but not ventral PFC activation, which also predicted performance accuracy. In both patient groups, incremental WM load caused a disproportionate increase in ventral but not dorsal PFC activation relative to the respective control group, which also correlated with accuracy. Functional connectivity between the ventral PFC and posterior parietal cortex (PPC) was relatively greater in patients; conversely, controls had greater functional connectivity at the dorsal PFC-PPC.

Conclusion:
The hierarchical organization of the PFC might be compromised in schizophrenia, resulting in loss of functional specialization and integration at the dorsal PFC, and compensatory activation from the ventral PFC, which may ultimately affect WM and executive cognition.

IS-1-6

Family History of Mental Illness and Common Mental Disorder- The MMH Survey (Malaysian Mental Health Survey)

Saroja Krishnaswamy[1], Kavitha Subramaniam[1], Tishya Indran[2], Abdul Aziz Jemain[1], Vikram Patel[3]

[1]National University of Malaysia, [2]University of Adelaide, [3]London School of Hygiene and Tropical medicine

Objective. The aim of this study was to examine the relationship between the presence of mental disorders and family history of mental illness in Malaysia.
Method. The Malaysian mental health survey (MMHS) was a survey designed to study risk factors and prevalence of mental illness in random sample of 3500 Malaysians. Family history of mental illness was defined by the presence of mental illness among parents, siblings or children Presence of common mental disorders was assessed using the CIS-R instrument. Positive cases for the psychosis screening questionnaire were assessed for the presence of psychosis by psychiatrists.
Results. Out of a total of 2500 who answered the relevant section, 2355 subjects did not have family history of mental illness, 112 had, 13 subjects did not know and 20 subjects refused to answer the question. The prevalence of family history of mental illness among the study group was 5%. The 'yes' and 'did not know' groups had a higher percentage of mental illness (16% &17%) in comparison to the 'no' group. Logistic regression analysis showed that those in the 'yes' group were 3.00 times more likely to have mental illnesses and 3.03 times more likely to have common mental disorders than those in the 'no' group. Other groups were not significant.
Conclusion. There is a familial aggregation of mental illness (CMD and psychosis) in the population. Subjects who have firstdegree relatives with mental illnesses are 3.00 times more like to have mental disorders than those who have no family history. Inheritance of psychosis could not be described due to the rather small percentage of subjects with psychosis in the population. Low prevalence of psychosis could be explained by the fact that most of the people with psychosis would be in hospitals or institutions. Case control studies involving patients and their relatives would be a better alternative.

IS-1-7

Relationship between serotonin receptor 3B gene (HTR3B) and treatment-resistant schizophrenia (TRS)

XIAOFEI JI[1], NAGAHIDE TAKAHASHI[1], SHINICHI SAITO[1], NOBUHISA MAENO[1], RYOKO ISHIHARA[1], TOSHIYA INADA [2], NORIO OZAKI[1]

[1]Department of Psychiatry Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Department of Psychiatry, Teikyo University, School of Medicine, Ichihara Hospital, Chiba, Japan

IntroductionHTR3B is located in 11q23 close to the possible susceptibility locus for schizophrenia and modulates the channel conductance of HTR3A co-expressing with HTR3A. Since some antipsychotic drugs exert their efficacy by blocking HTR3A, a mutation of HTR3B might be related to the development of treatment resistant schizophrenia (TRS). Thus, we examined the association between HTR3B polymorphisms and TRS in Japanese schizophrenic patients by single-marker and haplotype analysis after linkage disequilibrium evaluation of this gene.Material and MethodThis study was approved by the Ethics Committee of the Nagoya University School of Medicine. Written informed consent was obtained from all subjects at study entry. The subjects consisted of 345 Japanese schizophrenic patients who diagnosis by DSM-IIIR and had been hospitalized and receiving antipsychotic drugs for more than one year. TRS was defined to have been receiving at least 1,000 mg/day of chlorpromazine equivalents antipsychotic drugs for more than 1 year. Analyzing the information obtained from Hap Map Database, 3 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected as haplotype tag SNPs (htSNPs). Genotyping was performed using PCR-RFLP methods blind to the symptomatology of the subjects.ResultIn the results of single association analyses, the genotype frequency of polymorphism Del-AAG which located in the promoter of the HTR3B in the TRS group was significantly different from that of the NON-TRS group after correction for type I error rate using the SNPSpD (p=0.031).ConclusionThe present results suggest that the HTR3B is likely to be related with the development of TRS in Japanese population.

IS-1-8

Effects of olazapine and risperidone on methamphetamine-induced increases in glutamate levels

KOKI ITO, TOMOHIRO ABEKAWA, TSUKASA KOYAMA

Department of Psychiatry, Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

Rationale: A high dose of methamphetamine (METH)-induced delayed increases in glutamate (Glu) levels may play an important role for development of neuroplastic changes in excitatory amino acid neurotransmission, which is considered to be related to the behavioral cross-sensitizaiton to an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, MK-801. Objectives: We previously reported that a high dose of METH induced delayed increases in extracellular Glu levels in the nucleus accumbens (NAC). This study examined the effects of atypical antipsychotics, olanzapine (OLZ) and risperidone (RIS), on METH-induced delayed increases in Glu in this region. Methods: In order to determine the doses of OLZ and RIS that have no effects on spontaneous locomotor activity in rats, we administered several doses of the two drugs and measured locomotor activity using infrared sensor. We then administered OLZ (1.0 mg/kg) and RIS (0.1 mg/kg), 20 min before METH (2.5 mg/kg) injection and measured extracellular Glu levels in the NAC using in vivo microdialysis. This study was conducted in accord with a guide for the care and use of laboratory animals regulated by Hokkaido University Graduate School of Medicine and NIH guidelines on animal care. Results: OLZ (1.0 mg/kg), but not RIS (0.1 mg/kg), blocked METH-induced delayed increases in extracellular Glu levels in the NAC. Conclusions: We previously reported that repeated administration of a high dose of METH, which induced delayed increases in extracellular Glu levels in the NAC, developed cross-sensitization to locomotion-inducing effect of MK-801, an uncompetitive NMDA receptor antagonist. OLZ may prevent a high dose of METH-induced functional changes on glutamatergic neurotransmission by blocking METH-induced delayed increases in Glu levels.

IS-1-9

Prepulse inhibition in DBA/2J mice: utility as an animal model for detecting antipsychotic activity

HIROHIKO HIKICHI, SHUNSUKE MAEHARA, AKIO SATOW, SHOKI OKUDA, HISASHI OHTA

Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Ibaraki, Japan

Prepulse inhibition (PPI) is one of sensorimotor gating function. It has been known that PPI is disrupted in schizophrenic patients and that the activation of dopaminergic transmission by methamphetamine (MAP) and the blockade of NMDA receptor by ketamine (KET) impair PPI in animals. These observations suggested that pharmacologically disrupted PPI could reflect some aspects of schizophrenia. Antipsychotics are known to reverse such disrupted PPI in rats. Recently, it has been reported that DBA/2J mice naturally display poor level of PPI compared to those in other mouse strains and that antipsychotics increase their PPI. Thus, DBA/2J might be one of spontaneous animal models to mimic some symptoms of schizophrenia. The present study was designed to characterize PPI in DBA/2J with the responses to various antipsychotics. Effects of these drugs were studied with disrupted PPI by MAP and KET in rats. PPI in DBA/2J displayed lower level than those in ICR and C57BL/6J. In DBA/2J, haloperidol (HPD; 0.1 mg/kg), risperidone (RIS; 0.1 mg/kg) and clozapine (CZP; 1 mg/kg) significantly increased PPI but not in C57BL/6J. In rats, HPD (0.1 mg/kg), RIS (1 mg/kg) and CZP (30 mg/kg) restored deficits of PPI elicited by MAP. In addition, RIS (0.1 mg/kg) and CZP (10 mg/kg) but not HPD restored disrupted PPI caused by KET. These results demonstrated that naturally poor level of PPI in DBA/2J was normalized up to the levels in other strains by antipsychotics. All antipsychotics enhanced PPI in DBA/2J and restored the pharmacologically disrupted PPI in rats. These findings suggested that drugs normalizing the levels of PPI in DBA/2J have antipsychotic properties and that DBA/2J may be an alternative animal model to assess antipsychotic properties without pharmacologically interaction.

IS-2-1

Pharmacogenetics and the Clinical Outcomes in the Treatment of Major Depressive Disorder

Min-Soo LEE

Depression Center, Korea University, Clinical Research Center for Depression, Korea University, Pharmacogenomic Research Center for Psychotropic Drugs Korea University, Institute of Human Behavior and Gene, Korea University and Department of psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, KOREA

Objective: The aim of the present study was to identify the key pharmacogenetic polymorphisms that contribute to differences in the therapeutic and adverse effects of antidepressants.
Methods: All subjects are examined using DSM-IV criteria and only subjects with a minimum score of 18 on the HAM-D-21 are included in the study. Serotonin transporter (HTTLPR), Brain derived neurotrophic factor (V66M), Serotonin receptor 2A (HTR2A), G-protein β3 (GNB3), Norepinephrine transporter (NET), CYP2C19 and CYP2D6(P34S, S486T) variants were determined using the PCR-based techniques. The severity of depressive symptoms was weekly assessed with the Hamiton Rating Scale for Depression (HAMD) and side effect profiles were checked by using modified LUNSERS scales during treatment course for 8 weeks.
Results: The BDNF, NET and CYP2D6*10 genetic variations were related to the therapeutic response. There was combined therapeutic effect of the BDNF and CYP 2D6*10(P34S) in the patients treated with citalopram. The subjects with both BDNF*GG and GA and CYP2D6*10 Pro/Ser variants showed the highest the decreased rate of the HAMD score at 8 weeks. In the patients treated with mirtazapine, there were ineteractions between CYP2D6*10(P34S) and HTTLPR at 2, 4 weeks, between CYP2D6*10(P34S) and NET variant at 8 weeks, between CYP2D6*10 and HTR2A variant at 2 weeks. LUNSER extrapyramidal side effect subscores were significantly higher for Pro/Pro group than for Pro/Ser and Ser/Ser group at 1th week and tended to be higher for Pro/Pro group than for Pro/Ser and Ser/Ser group at 8th week of mirtazapine treatment. Anticholinergic side effect subscores were significantly higher for Pro/Pro group than for Pro/Ser and Ser/Ser group at 1th week of mirtazapine treatment. There was combined side effect of the CYP2D6, HTR2A and NET in the patients treated with mirtazapine. The subjects with Pro/Ser and Ser/Ser in CYP 2D6 *P34S and AA and AG in HTR2A showed the highest psychic subscale at 2th week and the subjects with Thr/Thr in CYP2D6*S486T and TC and CC in NET also showed the highest psychic subscale at 2th week
Conclusion: Genetic polymorphisms of CYP enzyme, BDNF and NET contributed to differences in the therapeutic and adverse effects of antidepressants. We studied gene-gene interaction and found the positive association between the 5 candidate genes and CYP2D6*10. These investigations will be able to guide pharmacotherapy and improvement outcome by providing individualized and science-based treatment decision.

IS-2-2

Depression in Elderly Singapore Chinese - Epidemiology and Outcome Studies

Kua Ee Heok

Professor and Senior Consultant Psychiatrist, Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

A random sample of 612 elderly Chinese aged 65 and over living in the community in Singapore was assessed with the community version of the Geriatric Mental State (GMS) Schedule (Copeland et al, 1976) and the data analysed by the AGECAT program to provide computerized diagnoses. The prevalence of depression was estimated at 5.7%.

The survey identified 35 cases and 28 subcases of depressive disorder. Five years later only 31 cases could be traced; in this subsample 10 were still depressed (32.3%), eight had recovered (25.8%), five were categorized as subcases of depression (16.1%), two were diagnosed as anxiety disorder (6.5%), one case was diagnosed as having dementia (3.2%) and five had died (16.1%). Only 25 subcases from the initial study could be traced; of these, three had developed depression (12.0%), 15 had recovered (60.0%), four remained as subcases (16.0%) and three had died (12.0%).

In another epidemiological study on the comorbidity of depression in a random sample of 1062 elderly Chinese aged 65 and over, there were comorbid psychiatric disorders, predominantly anxiety, in 45.3% of depressed elderly. The risk factor profile of the elderly with pure and comorbid depression showed significant differences. A past history of depression and lower level of education were risk factors for comorbid depression - but there was no significant difference between the two groups in sex, age, marital status or living arrangement.

IS-2-3

A Differential pattern of neural response toward happy and disgust facial expressions in major depressive disorder

Byung-Joo Ham[1], Ihn-Geun Choi[1], Min-Soo Lee[2]

[1]Department of Neuropsychiatry, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea, [2]Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Studies examining neural responses to emotional stimuli in individuals with major depressive disorder (MDD) have indicated increased response within the amygdala to fear or sad faces, and increased activity within striatum to expressions of happiness.

Methods: Using block-design functional magnetic resonance imaging (fMRI), neural responses to happy and disgust facial expressions were measured in 12 healthy individuals and 12 individuals with major depressive disorder.

Results: Healthy individuals demonstrated increases in response of bilateral precentral gyrus to expressions of happy, and increased response in bilateral anterior cingulate and insular cortex to expression of disgust. However, depressed individuals showed increases in response of left fusiform gyrus to expressions of happy, and increased response in bilateral medial frontal region to expressions of disgust.

Conclusions: Our findings indicate a differential pattern of neural response toward happy and disgust facial expressions in depressed individuals.

IS-2-4

Effect of SERT, BDNF and CYP2D6*10 and SSRI response in major depressive disorders

Rhee-Hun KANG, Min-Soo LEE

Depression Center, Korea University, Seoul, KOREA Clinical Research Center for Depression, Korea University, Seoul, KOREA, Pharmacogenomic Research Center for Psychotropic Drugs Korea University, Seoul, KOREA, Institute of Human Behavior and Gene, Korea University, Seoul, KOREA, Department of psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, KOREA

Objective: The aim of the present study was to identify combined effect of two genes as well as the effect of the SERT, BDNF and CYP2D6*10 gene variants on the SSRI antidepressant response.

Methods: Serotonin transporter (HTTLPR), Brain derived neurotrophic factor (V66M) and CYP2D6*10 (P34S) variants were determined using the PCR-based techniques. The patients were treated with only citalopram and the severity of depressive symptoms was weekly assessed with the Hamiton Rating Scale for Depression (HAMD) for 8 weeks.

Results: BDNF gene variant was associated clinical efficacy on the citalopram at 8 weeks while SERT and CYP2D6*10 were not associated. The M allele of BDNF showed better response to the citalopram. We investigated possible interaction between the two polymorphisms. There was combined effect of the BDNF and CYP 2D6*10 on citalopram. The subjects with both BDNF*GG and GA and CYP2D6*10 CT variants showed the highest the rate of decreased the HAMD score at 8 weeks.

Conclusion: BDNF gene variant (V66M) was related with therapeutic response on citalopram. Further, There was possible interaction between the two polymorphisms of the BDNF and CYP2D6*10.

IS-2-5

Do Asian psychiatrists prescribe lower dosages of antipsychotics than Western counterparts ? : An experience from Thailand

Pichet Udomratn

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine Prince of Songkla University, Hai Yai Thailand

Objective: To review the existing data on dosages of antipsychotic drugs prescribed in southern Thailand compared with Western countries.

Method: Active clinical psychiatric outpatient files (n = 1750) from January-March 2003 from Songklanagarind Hospital in southern Thailand were systematically reviewed to determine antipsychotic dosages.

Result: Six-hundred-sixty-eight patients (38.2%) were prescribed antipsychotics during the study period. The mean chlorpromazine equivalent (CPZe) dose per day was 183.63 mg (SD = 182.74). The mean CPZe daily dose was higher for males (x = 209.14, SD = 197.49) than females (x = 158.57, SD = 163.45). The highest mean CPZe doses were found in patients with schizophrenia (254.66 mg/d), schizoaffective disorder (253.87 mg/d), and mania (247 mg/d). The overall mean CPZe dose differed significantly among psychotic illnesses. Post-hoc analysis indicated that patients with schizophrenia received higher mean doses than patients with functional psychosis ($p<.01$), organic/drug psychoses ($p<.01$) or bipolar disorder ($p<.001$). Patients with schizoaffective disorder received significantly higher mean doses than those who had bipolar disorder ($p<.001$). The mean CPZe daily dose for schizophrenia was higher in males (x = 247.58, SD = 196.51) than females (x = 228.48, SD = 176.70), although this trend only approached significance ($p = .03$). The number of patients receiving an atypical antipsychotic was low, with no significant differences in the mean CPZe dose ($p = .03$). However, for patients receiving typical antipsychotics, the mean CPZe doses differed significantly ($p<.001$). Post-hoc analyses indicated that the mean CPZe doses for holoperidol and pimozide were significantly higher than thioridazine ($p<.001$) or perphenazine ($p<.001$).

Conclusion: Our data revealed that Thai patients apparently respond to lower dosages than dosages reported in Western studies. This may be due to many reasons, including reduced metabolism. However, before conclusions can be drawn, future research is needed for a comparative study of dosages while controlling other variables such as weight, severity of disease, concomitant medications and dietary factors.

References:

1. Udomratn P. Prescribing habits of Thai psychiatrists in the treatment of first episode schizophrenia, J Psychiatr Assoc Thailand 1999 ; 44: 114-124.
2. Ng CH, Chong SA, Lambert T, et al. An interethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. Int Clin Psychopharmacol 2005; 20 : 163 -168.

IS-2-6

CaMKIV is important to regulate the sensitivity to antidepressants

JIRO KASAHARA[1], Hiroyuki Sakagami[2], Hisatake Kondo [2], Kohji Fukunaga[1]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, [2]Department of Histology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

The nuclear-enriched calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV (CaMKIV) is thought to regulate Ca-dependent gene expressions associated with the neuronal activities by phosphorylating its substrates such as CREB. Because CaMKIV is hard to be activated and easy to be inactivated when compared with other CaMKs, we thought this enzyme functions mainly by the chronic stimulations rather than the tonic ones *in vivo*. In fact, chronic treatment with the antidepressants increased the activity of CaMKIV associated with the increased CREB phosphorylation in rat brain. In the present study, we examined the depression-related behaviors and the sensitivity to antidepressants in the mice lacking CaMKIV. The experimental paradigms we used in here were forced swim test (FST), tail suspension test (TST) and novelty-suppressed feeding test (NSF). The increased depressiveness was observed both in FST and NSF, but not in TST in CaMKIV deficient mice. Some of the significant effects by chronic treatment with Desipramine, Maprotiline or Fluoxetine observed in wild type mice in these paradigms were reduced in CaMKIV deficient mice. In addition, the increased rate of the cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus induced by chronic Fluoxetine treatment in wild type mice was reduced in CaMKIV deficient mice. These results suggest CaMKIV is involved in some of the depression-related behaviors and is important for the expression of the effects of antidepressants in behavioral, cellular and molecular levels.

IS-2-7

Sex differences in anti-immobility effects of fluvoxamine:Studies on 5-HT transporter bindings

YUMI SUGIMOTO[1], SACHIKO FURUTANI[1], YOSHINOBU KAJIWARA[1], YUKO TAKI[2], KAZUFUMI HIRANO[2], SHIZUO YAMADA[2], JUN YAMADA[1]

[1]Department of Pharmacology, Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan, [2]Dept. Biopharm. Sci., Univ. Shizuoka, Shizuoka

We previously studied the effects of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), fluvoxamine in female mice and compared to those effects in male mice using the forced swimming test, which is used for evaluation of antidepressants. Our results suggest that there are sex differences in resposnses to fluvoxamine in the forced swimming test and that serotonergic systems of female mice may be different from those of male mice. Since 5-HT transporter is the target for SSRI, 5-HT transporter bindings may be different between male and female mice. Therefore, we studied 5-HT transporter bindings in brains of male and female mice. Forced swimming test was performed following the method of Porsolt et al. Immobility was observed for 6 min. Fluvoxamine was administered i.p. 5-HT transporter bindings are determined as [^{3}H]paroxetine bindings in mice. In male mice, fluvoxamine significantly reduced immobility time in DBA/2 and BALB/c mice, although, in male ICR, ddY and C57BL/6 mice, it did not affect immobility time. In contrast, in all female mice, fluvoxamine significantly reduced immobility time. There is no differences in Bmax values of [^{3}H]paroxetine bindings between male and female ICR mice. The present results suggest that sex differences in sensitivity to fluvoxamine are not derived from brain [^{3}H] paroxetine bindings.

IS-3-1

Mitochondria play important Roles in the Alzheimer's disease

Guanhua Du

Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical college. 1 Xiannongtan street, Beijing, 100050, China

Alzheimer's disease (AD) is the most common disease occurred in aged people and is neuropathologically characterized by senile plaque composed by amyloid protein, neurofibrillary tangle depositions, basal forebrain cholinergic deficit, and extensive neuronal loss and synaptic changes in the cortex and hippocampus. It is well known that the mitochondria play very important roles in the metabolism of bioenergy, generation of free radicals, activation of apoptosis etc. The further experimental evidences show that the dysfunction of mitochondria promote the procedure of AD.

In the D-galactose induced aged rats (GIA rats), the rotenone, a selected inhibitor of mitochondrial complex I, was injected introventricular. The results show that the GIA mice with rotenone became more severe in the behavior and biochemical analysis. In Morris water maze tests, the accumulated time and swimming distance in the destination quadrant of the GIA rat with rotenone were significantly shorten compared with control and GIA rats. Also the activity of SOD and contents of GSH in brain tissue were significantly decreased in the GIA rats with and without rotenone. The contents of MDA in GIA rat with rotenone was higher than that of control and GIA rats.

In *in vitro* experiments, glutamic acid, β-amyloid peptide and superoxide hydrogen could induce the cultured PC12 cells damage. The apoptosis and necrosis occurred in cells treated with glutamic acid, β-amyloid peptide and superoxide hydrogen. The functions of mitochondria in the treated PC12 cells were changed in lose of respiratory activities and membrane potential. Also the structure of the mitochondria was destroyed and the release of cytochrome C indrease.

In conclusion, the results obtained *in vivo* and *in vitro* experiments show that the mitochondria play important roles in the procedures of neural cell injury and the loss of learning and memory in D-galactose induced aged rats. The actions of mitochondria may related with the generation of free radicals and regulation of the apoptosis.

IS-3-2

A MOLECULAR MECHANISM OF VASCULAR DEMENTIA

Hsu, C.Y., Yin, K.J., Yang, D.L., Lee, J.T., Hsu, M.J., Lin, C.H., Xu, J.

Taipei Medical University, Taipei, Taiwan; Washington Univ Sch Med, St. Louis, MO, USA; Tzu-Chi University Institute of Neuroscience, Hualien, Taiwan; Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan; Dept Neurology

Amyloid-beta-peptide (Ab) accumulates in the brain in an age-dependent manner. Ab is cytotoxic to neurons and non-neuronal cells such as cerebral endothelial cells (CECs), astroglia and oligodendrocytes. Cerebral amyloid angiopathy (CAA), featuring cerebrovascular accumulation of Ab with characteristic vascular plaques, is an important cause of stroke in the elderly with or without Alzheimer's disease and is likely to be a major underlying mechanism of vascular dementia. Ab 1-40 or 25-35 activates a specific synthetic pathway of ceramide. Ceramide is amajor pro-apoptotic lipid mediator. Forced elevation of cellular ceramide levels, either by application of exogenous C2 ceramide analogue or bacterial sphingomyelinase, which induces endogenous ceramide release from membrane sphingomyeline, mimicks Ab cytotoxicity. Ab 25-35 treatment selectively activates neutral sphingomyelinase (nSMase), but not acidic sphingomyelinase (aSMase). Knockdown of nSMase in a stable cell line carrying an antisense gene renders cell resistance to Ab cytotoxicity while sparing their vulnerability to tumor necrosis factor-a (TNF-a) or serum deprivation. Inhibitors of aSMase or ceramide synthase fails to block Ab 25-35 cytotoxicity. These results support the contention that nSMase activation with subsequent ceramide production contributes, at least in part, to Ab cytotoxicity in CECs. Characterization of the cellular events downstream of Ab-induced ceremide synthesis suggests the involvement of protein phosphatase 2A (PP2A), a member of the ceramide-activated protein phosphatase (CAPP) family. PP2A activates kinase/phosphatase- dependent death signaling events with the following cascade in Ab-induced CEC apoptosis: nSMase activation → ceramide synthesis → PP2A activation → Bad/Bim/Bax translocation → mitochondrial dysfunction → caspase activation → apoptosis. In conclusion, we have delineated the molecular mechanism of Ab-induced apoptosis of non-neuronal cells including CECs, astrocytes and oligodendrocytes. The Ab-mediated death signaling processes in non-neuronal cell is likely a major mechanism of vascular dementia. [This study was supported by a National Science Council Program Project Grant (Taiwan), a Ministry of Health Clinical Research Center of Excellence Grant (Taiwan); a Ministry of Education Topnotch Research Center Grant (Taiwan); National Institute of Health (USA) and American Heart Association (USA).]

IS-3-3

Comparative proteomic analysis of the serum and the hippocampus in senescence-accelerated mice

Wenxia Zhou[1], Ning Jiang[1], Lei Dong[1], Yubin Zhou[1], Jie Wang[2], Xuemin Zhang[2], Yongxiang Zhang[1]

[1]Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing, 100850, China, [2]The National Center of Biomedical Analysis, Beijing, 100850, China

The senescence-accelerated mouse (SAM)-prone/8 (SAMP8) is a good animal model to investigate the fundamental mechanisms of age-related learning and memory deficits at the gene and protein levels. In order to investigate the proteins involved in the aging process, we compared the SAMP8 and SAM-resistance/1 (SAMR1), and identified differentially expressed distinct proteins in the serum and the hippocampus. The results showed that more than 50 proteins expressed differentially in the hippocampus between SAMP8 and SAMR1 and the expression of a 26-kDa unidentified protein was signigicantly decreased, whereas the expression of adenylate kinase isoenzyme 4 was increased in SAMP8. By comparing the protein expression maps of the hippocampus from SAMP8 at 2, 6 and 12 months of age, an up-regulated protein and a down-regulated protein during the course of aging were detected and identified. In addition, the detection of Rho GDP-dissociation inhibitor alpha and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L-1 involving in signal transduction or protein degradation showed evidence of undergoing post-translational modifications in the progression of aging. It was also found that when compared with age-matched SAMR1, the expressions of 15 proteins in the serum of 6-month-old SAMP8 were significantly increased, 3 proteins were significantly decreased and 7 proteins only expressed in the SAMP8 serum; moreover, 9 proteins in the serum of 12-month-old SAMP8 increased, 7 proteins decreased and 12 proteins only expressed in the SAMP8 serum. The results still showed that 6 proteins only expressed in the serum of 6-month-old SAMP8 and 4 proteins only expressed that of 12-month-old SAMP8. These findings showed that there were significant changes in the protein expressions of the serum and hippocampus in SAMP8 during aging course. All these results also indicated that comparative proteomic analysis can be effectively used to monitor alterations in the protein expression profiles of serum and brain tissue, and can further shed light on the mechanism underlying the aging process.

This project was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30200367) and the Chinese National Key Project of Basic Research (973 Project) (2004CB518907, G1999054401).

IS-3-4

Impaired hippocampal synaptic plasticity and learning performance in diet-induced obese male, not female, mice

Ling-Ling Hwang[1], Chien-Hua Wang[2], Tzu-Ling Li[1], Ching-Ping Chen[3], Shih-Dar Chang[4], Chiung-Tong Chen[3], Keng-Chen Liang[4], Lih-Chu Chiou[2]

[1]Department of Physiology, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, [2]Deptartment of Pharmacology, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, [3]Division of Biotechnology and Pharmaceutical Research, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, [4]Department of Psychology, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Obesity has been reported to be a risk factor contributing to cognitive deficit in human of all age. For understanding the underlying mechanisms, a proper animal model is needed. High fat dietary consumption is a common cause of human obesity. We, therefore, examined hippocampal synaptic plasticity and performance in learning and memory in normal and high fat diet-induced obese C57BL/6J mice of both genders. Extracellular recordings were made at Schaffer collateral-CA1 synapses of hippocampal slices. Basal synaptic transmission and paired-pulse facilitation were not significantly different among the four dietary and gender groups. The magnitude and incidence of long-term potentiation and of posttetanic potentiation were lower in the slices from obese male, but not female, mice. Long-term depression was induced only in the slices from obese male mice. Performance in learning and memory was evaluated by step-down passive avoidance and contextual fear conditioning tasks. The numbers of footshocks required to train the obese male mice not to step down from an escape platform were significantly higher than that for normal male. However, no significant difference in the numbers of footshocks for obese and normal females was found. Contextual fear conditioning showed that the obese male mice exhibited less conditioned contextual fear as compared to the normal males, whereas no difference was observed between normal and obese females. On the other hand, no significant difference in locomotor activity and hot-plate withdrawal latency between the obese and normal males were observed, indicating that impaired learning performance observed in the obese male mice may not result from altered locomotor activity and nociceptive sensation. It is suggested that the hippocampal synaptic plasticity and performance in learning and memory are deteriorated in high-fat diet-induced obese male mice, but not in females, as compared to their gender controls. (Supported by grants NHRI-EX94-9325NC, NHRI-EX94-9005NC, NHRI-BP-093-PP-11, NSC92-2320-B038-014, and NSC93-2320-B002-117).

IS-3-5

BACE Is Degraded via the Lysosomal Pathway

Young Ho Koh, Christine A. F. von Arnim, Bradley T. Hyman, Rudolph E. Tanzi, Giuseppina Tesco

From the Genetics and Aging Research Unit and the Alzheimer Disease Research Laboratory, Mass General Institute for Neurodegenerative Disease, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts 02129

Amyloid plaques are formed by aggregates of amyloid-β-peptide, a 37 43-amino acid fragment (primarily $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$) generated by proteolytic processing of the amyloid precursor protein (APP) by β-and γ-secretases. A type I transmembrane aspartyl protease, BACE (β-site APP cleaving enzyme), has been identified to be the β-secretase. BACE is targeted through the secretory pathway to the plasma membrane where it can be internalized to endosomes. The carboxyl terminus of BACE contains a di-leucine-based signal for sorting of transmembrane proteins to endosomes and lysosomes. In this study, we set out to determine whether BACE is degraded by the lysosomal pathway and whether the di-leucine motif is necessary for targeting BACE to the lysosomes. Here we show that lysosomal inhibitors, chloroquine and NH_4Cl, lead to accumulation of endogenous and ectopically expressed BACE in a variety of cell types, including primary neurons. Furthermore, the inhibition of lysosomal hydrolases results in the redistribution and accumulation of BACE in the late endosomal/lysosomal compartments (lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2)-positive). In contrast, the BACE-LL/AA mutant, in which Leu^{499} and Leu^{500} in the COOH-terminal sequence (DDISLLK) were replaced by alanines, only partially co-localized with LAMP2-positive compartments following inhibition of lysosomal hydrolases. Collectively, our data indicate that BACE is transported to the late endosomal/lysosomal compartments where it is degraded via the lysosomal pathway and that the di-leucine motif plays a role in sorting BACE to lysosomes.

IS-3-6

Vascular risk factor and cognitive performance in the elderly

Seung-Ho Ryu[1], Changsu Han[2]

[1]Department of psychiatry, College of Medicine, Konkuk University, [2]Department of Psychiatry, Geriatric Health Research Institute, College of Medicine, Korea University

Background: Cognitive decline can occur in subclinical form of cerebrovascular disease. Common carotid artery intima media thickness (IMT) is a recently identified vascular risk factor and associated with the atherosclerotic process in the brain. This IMT has been known to be weakly associated with cognitive performance in the general population. We aimed to investigate whether common carotid artery IMT is associated with cognitive performance in the elderly without any clinical cerebrovascular disease.

Methods: A total 1376 community dwelling elders aged over 60 (54.9% female) without cerebrovascular disease were examined carotid ultrasound to estimate IMT. Cognitive performance and depression were assessed using MMSE, Boston Naming Test, word fluency, word list memory, constructional praxis, word list recall, word list recognition, constructional recall, and Geriatric Depression Scale.

Results: The higher IMT was associated with cognitive decline in several cognitive tests in older adults. Depression score was not associated with IMT.

Conclusion: These results support IMT is associated with cognitive performance in older people. The prevention of atherosclerosis may be needed to prevent cognitive decline including vascular dementia in the elderly.

IS-3-7

Possible quality control mechanism of tau protein

NARUHIKO SAHARA[1], Tatsuya Mizoroki[1], Miyuki Murayama[1], Sumihiro Maeda[1], Hitomi Ueno[1], Shigeo Murata[2], Keiji Tanaka[2], Yuko Saito[3], Shigeo Murayama[3], Akihiko Takashima[1]

[1]Laboratory for Alzheimer's Disease, RIKEN Brain Science Institute, Wako-shi, Japan, [2]Laboratory of Frontier Science, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Tokyo, Japan, [3]Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

Intracellular deposition of microtubule-associated protein tau in filamentous aggregates is a prominent neuropathological feature of neurodegenerative diseases referred to as tauopathies. Although the pathogenesis of tauopathies remains primarily unknown, molecular chaperons such as heat shock proteins (HSPs) are implicated in these tauopathies as well as other neurodegenerative diseases characterized by the accumulation of insoluble protein aggregates. Recently, the carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP), a co-chaperone of Hsp70 and Hsp90, was investigated to regulate tau ubiquitination and degradation. To search in vivo evidence of tau protein quality control, we performed biochemical analyses of CHIP and HSPs in human and mouse brains. When we analyzed frontal cortices of human brains with varying degrees of Braak-staged NFT pathology, significant positive correlations between tau, Hsp90, Hsp40, Hsp27 and CHIP were observed in the level of soluble proteins. Although there is no significant correlation between HSP levels and insoluble tau accumulation in human brains, aged CHIP knockout mouse brains showed increased level of insoluble tau with greater CHIP deficiencies. We also found decreased levels of HSPs in aged CHIP knockout mouse brains compared to wild-type mouse brains. These data suggest that CHIP in cooperation with HSPs regulate tau protein quality to protect abnormal accumulation. We are further investigating the bridging mechanism between tau protein quality control and brain aging.

IS-3-8

TNF-α is critically involved in the onset of Aβ-induced memory impairment

Tursun Alkam[1,3], Atsumi Nitta[1], Hiroyuki Mizoguchi[1], Kuniaki Saito[2], Mitsuru Seshima[2], Akio Itoh[1], Toshitaka Nabeshima[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University GraduateSchool of Medicine , Nagoya, Japan, [2]Department of Informative Clinical Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan, [3]Department of Basic Medicine, College of Traditional Uighur Medicine, Hotan, China

Oxidative damage induced by amyloid beta (Aβ) protein shows direct relation to the onset of cognitive dysfunction in Alzheimer's disease(AD). Further, anti-inflammatory approaches have been reported to reduce the risk of AD or delay its onset. However, the functional linkage between any individual inflammatory factor and cognitive dysfunction has not been well addressed in the early phase of Aβ production in AD. *In vitro* studies have reported that the pro-inflammatory factor TNF-α is involved in the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS), which produces peroxynitrite in oxidative damage. Therefore, in this study we investigated whether TNF-α mediates $A\beta_{25\text{-}35}$ (*i.c.v.*)-induced formation of peroxynitrite, and resultant cognitive impairment. Here we show that $A\beta_{25\text{-}35}$ increased the level of protein nitration, an indirect indicator of peroxynitrite formation, in the hippocampus and consistently induced impairment of object recognition in mice. An inhibitor of iNOS, aminoguanidine, prevented the increase of protein nitrations and corresponding impairment of object recognition induced by $A\beta_{25\text{-}35}$. In a time course study, the induction of TNF-α was increased earlier than that of iNOS mRNA in the hippocampus by $A\beta_{25\text{-}35}$. In TNF-α knock out mice, $A\beta_{25\text{-}35}$ failed to induce both protein nitration and impairment of object recognition. These results indicated that TNF-α plays a critical role on the onset of Aβ-induced memory impairment and suggested usefulness of a TNF-α-targeted-strategy for the prevention or treatment of AD.

IS-3-9

Herp is involved in the regulation of presenilin complex formation

TOSHIHIRO MARUTANI[1], KOICHI KOKAME[2], MAKOTO MICHIKAWA[1], HIROTO KOMANO[1]

[1]National Institute for Longevity Sciences, [2]National Cardiovascular Center Research Institute

Herp is an endoplasmic reticulum (ER)-stress-inducible membrane protein that has a ubiquitin-like domain (ULD). However, it's biological function is not yet known. Previously, we reported that a high expression level of Herp in cells enhances the generation of amyloid β-protein (Aβ) and that Herp interacts with presenilin (PS). Aβ is generated from amyloid precursor protein (APP) by sequential proteolytic cleavages catalyzed by β- and γ-secretases. PS is processed to its stable form by endoproteolysis. Interestingly, the cellular level of processed PS is highly regulated, and excess unprocessed PS enters the ubiquitin/proteasome degradation pathway. Processed PS resides in a high-molecular-weight complex that includes three other membrane proteins, namely, mature glycocylated nicastrin (NCT), APH-1 and PEN-2. Accumulating evidence shows that this PS complex is responsible for γ-secretase activity. Here, we address the role of Herp in the regulation of PS complex formation. We found that the expression of ULD-deleted Herp markedly inhibited the degradation of unprocessed PS or NCT that fails to be incorporated into the PS complex. Thus, Herp is likely to play a role, through its ubiquitin-like domain, in the elimination of excess PS or PS cofactors which fail to reside in the PS complex, thereby regulating the intracellular level of the PS complex.

IS-4-1

BEHAVIORAL EFFECTS OF TOLUENE: INVOLVEMENT OF DOPAMINERGIC AND GLUTAMATERIC NEUROTRANSMISSION

H.H. Chen, P. S. Lo, Te-Hsiung Chien, Chia-Chi Lee

Institute of Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan 970

Toluene is an organic solvent widely used as a drug of abuse. The neurotransmission pathways related to toluene-induced behavioral outcomes are still unrevealed. It has been reported that binge toluene exposures alter brain dopamine levels and toluene acts like NMDA antagonists such as PCP. In this study, the roles of dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in locomotor hyperactivity, incoordination and learning impairment caused by toluene exposure were examined. Dopamine D1 receptor antagonist SCH23390, D2 receptor antagonist raclopride and D3 receptor antagonist nafadotride all reduced toluene-induced locomotor hyperactivity, but not incoordination and learning impairment. Pretreatment of metabotropic glutamate 5 receptor (mGlu5R) agonist RS)-2-chloro-s-hydroxyphenylglycine(CHPG) reversed and mGlu5R antagonists 2-methyl-6-(phenylehtynyl)-pyridine (MPEP) potentiated all the toluene-induced behavioral effects. These findings demonstrate that toluene's effect is modulated by mGluR5 and the dopamine neurotransmission is specifically involved in hyperlocomotor activity, suggesting certain similarity in neural circuits activated by toluene and NMDA antagonists. (Supported by NHRI-EX93-9112NC and NSC93-2320-B-320-013).

IS-4-2

Effects of Haloperidol and Risperidone Treatment on HSP70 Expression by MK801 in Rat C6 Glioma Cells

Sungwon Roh[1], Byung-Hwan Yang[1], Jun-Seok Lee[2], Young-Gyu Chai[3], Mi-Ran Choi[3], Yong Chon Park[1], Daeho Kim[1], Joonho Choi[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Hanyang University, Seoul, Korea, [2]Department of Psychiatry, Kwandong University, Goyang, Korea, [3]Department of Biochemistry & Molecular Biology, Hanyang University, Ansan, Korea

We investigated heat shock protein 70(HSP70) expression after haloperidol and risperidone treatment on rat C6 glioma cell. To examine how the MK801 affects the expression of HSP70 in nerve cells, the rat C6 glioma cell was treated with MK801 which causes toxic effect on nerve cells for 6 hours, and the extent of HSP70 expression was examined using anti-HSP70 monoclonal antibody by HSP70 immunochemistry and Western blots. In addition, haloperidol or risperidone was administered to the experimental groups of C6 glioma cells which include MK801(10uM) which causes schizophrenia-like condition for 1, 6, 24, and 72 hours each, after which the pattern of HSP70 expression was investigated and compared.

Finally, the short term(1-24 hours) haloperidol treatment on C6 glioma cell had no significant difference in HSP70 expression from the control groups, however, the long term(72 hours) haloperidol treatment significantly decreased the level of HSP70 expression compared with controls. On the other hand, risperidone treatment groups had no significant difference in the level of HSP70 expression with the control groups regardless of the treatment period. However, the longer risperidone treatment duration, the more decreasing the level of HSP70 expression to the level of controls. Moreover, the 1 hour risperidone treatment rather increased the level of HSP70 expression.

This study suggests mechanism that haloperidol could have antipsychotic effects by decreasing HSP70 expression, and new mechanism that risperidone increases HSP70 expression by acting on nerve cells as stress factors at short term treatment, but prolonged risperidone treatment suppresses the expression of HSP70.

IS-4-3

Acid-sensing ion channel 1a (ASIC1a) may play an important role in the expression of morphine addiction

Eagle Yi-Kung Huang, Kuei-Ying Hsu, Pao-Luh Tao

Dept. of Pharmacology, National Defense Medical Center, 161, Min-Chuan East Road, Sec. 6, Taipei 114, Taiwan, R.O.C.

Acid-sensing ion channels (ASICs) have been identified in various brain regions to mediate proton-activated currents. These channels are encoded by 4 genes and comprise 7 subunits and isoforms: ASIC1a, 2b, β2, 2a, 2b, 3, and 4. By forming a homo- or hetero-multimer, the ASICs function as cation channels with mostly higher permeability for sodium. Although the ASICs are widely distributed in the nervous systems, their physiologic roles are still not clear. However, a hypothesis was proposed that the activation of ASICs could produce a postsynaptic membrane depolarization and thereby release the Mg^{2+} blockade on NMDA receptors to intensify the NMDA-mediated neural events. This hypothesis was evidenced by the significant contribution of ASICs in the formation of long-term potentiation (LTP) in the hippocampus. In the present study, we further investigated the possible role of ASIC1a in morphine-induced rewarding. In view of the neural circuits responsible for drug addiction, it was proved that the dopaminergic mesolimbic pathway is highly related to the generation of rewarding, which can be further sensitized to cause drug dependence. We bilaterally injected a selective ASIC1a blocker (PcTx1) into the ventral tegmental area (VTA) and the nucleus accumbens (NAc) of the rats. Using the conditioned place preference (CPP) test, we examined the effect of PcTx1 on morphine-induced rewarding. Our results showed that the intra-NAc PcTx1 could block morphine-induced rewarding, but the intra-VTA injections had no effect. This suggests that ASIC1a may function at the NAc and positively regulate morphine-induced rewarding. Our neurochemical study also demonstrated that the intra-NAc PcTx1 could decrease the metabolites of dopamine at the NAc, indicating a role of ASIC1a in the transmission of the mesolimbic pathway. In addition, we confirmed the existence of ASIC1a in the NAc. In summary, the present study showed that ASIC1a could play an important role in the expression of morphine addiction, and its functional site might be the NAc.

IS-4-4

Dual role of microsomal epoxide hydrolase gene in the dependence and neurotoxicity induced by methamphetamine

Eun-Joo Shin[1], Toshitaka Nabeshima[2], Hyoung-Chun Kim[1]

[1]Neurotoxicology program, College of Pharmacy, Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea, [2]Department of Neuropsychopharmacology & Hospital pharmacy, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

Microsomal epoxide hydrolase (mEH) is one of xenobiotic biotransformation enzymes that catalyze the hydrolysis of epoxides, which can be generated during pathologic oxidative metabolism. mEH is expressed in multiple organs including brain. We asked possible roles of mEH gene in the dependence and dopaminergic toxicity induced by methamphetamine (MA). Repeated treatment with MA (1 mg/kg, i.p./day 7) produces hyperlocomotion and place preference in mice. These behavioral effects were more pronounced in mEH (-/-) mice than mEH (+/+) mice. These effects were in paralleled with Fos-related antigen and proenkephalin-like immunoreactivity in the striatum. In contrast, MA (10 mg/kg, i.p. 4, 2-hrs time intervals)-induced hyperthermia was more accentuated in mEH (+/+) mice than mEH (-/-) mice. Consistently, MA-induced decreases in expression of tyrosine hydroxylase (TH), phospho-TH (Ser31 and Ser40) and levels of dopamine (DA) and its metabolites were more pronounced in the mEH (+/+) mice. Further, levels of phospho-JNK 1/2, Bax, oxidative stress markers and microglial proliferation were lower in mEH (-/-) mice than mEH (+/+) mice, while those of phospho-ERK 1/2 and Bcl-2/BclXL were higher in mEH (-/-) mice than mEH (+/+) mice. MA induced increase in mEH expression, which was co-localized in the GFAP-positive cell. Combined, our results reflect dual aspects of mEH gene in response to dependence and dopaminergic toxicity induced by MA (This research was supported by a grant (#M103KV01000803K2201 00820) from the Brain Research Center from 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Science and Technology, Republic of Korea).

IS-4-5

Characterization of a novel methamphetamine-induced transcript *mrt3* in the rat cerebral cortex

NAOKI YAMAMOTO, SHINICHIRO MURAOKA, YASUSHI KAJII, ASAMI UMINO, ATSUSHI KASHIWA, TORU NISHIKAWA

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo, Japan

Recent evidence has indicated that the behavioral sensitization induced by the psychostimulants in human and animals is associated with neural plasticity as the consequence of dopamine transmission-mediated gene expression. We have isolated a developmentally regulated, methamphetamine (MAP)-responsive transcript, named *mrt3* from the rat cerebral neocortex. The evidence that the induction of *mrt3* by MAP is observed only after postnatal week 3 coincides with the fact that behavioral sensitization phenomenon depends on developmental maturation of presumable neural network system during the critical period of the individual animal. Pharmacological profiles suggest that the induction of *mrt3* is regulated by dopamine D1 receptor-mediated signaling pathway. From the unique feature of its responsiveness to MAP and cocaine, it is further suggested that *mrt3* gene product might play a crucial role in the formation of behavioral sensitization at initiation period induced by these psychostimulants. The long-lasting behavioral change after single or repeated administration of the psychostimulants is considered to be dependent on the gene expression in the brain at initial stage after the drug administration. Further characterization of the involvement of *mrt3* and related gene products in the development-dependent neural network system should make us to understand the molecular and cellular mechanisms of the synaptic plasticity for the formation of psychostimulant-induced behavioral sensitization as well as the pathophysiology of induction of schizophrenic symptoms.

IS-4-6

Repeated methamphetamine induces dopaminergic sensitization in mesocorticolimbic slice co-cultures

TAKAYUKI NAKAGAWA, Yuichi Suzuki, Megumi Higuchi, Shuji Kaneko

Department of Molecular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

Repeated intermittent exposure to methamphetamine (METH) leads to progressive augmentation of its locomotor activating effect, termed behavioral sensitization, in rodents. Several lines of evidence suggest the critical involvement of the mesocorticolimbic dopaminergic neurons, which project from the ventral tegmental area (VTA) to nucleus accumbens (NAc) and medial prefrontal cortex (mPFC) in METH-induced behavioral sensitization. In this study, we reconstructed the mesocorticolimbic system using rat organotypic slice co-cultures of the mesencephalic (VTA), ventral striatal (NAc) and mPFC slices. A number of TH-positive cell bodies were localized in VTA, and TH-positive neurites were observed in the ventral striatal and mPFC slices. Single exposure of the VTA/NAc/mPFC triple slices to METH (1-1000 μM) for 30 min increased the dopamine release in a concentration-dependent manner. When the triple slices were repeatedly exposed to METH (10 μM) for 30 min every 6 days, the dopamine release was augmented gradually at every METH exposure. After the repeated exposure, the triple slices were challenged by METH (10 μM). The METH-challenged dopamine release in the repeated METH-exposed slices was significantly increased compared with that in repeated PBS-exposed slices. The augmentation of dopamine release was prevented by an NMDA receptor antagonist MK-801, and not observed in the VTA/NAc double slice co-cultures without mPFC slice. Taken together, in the present study, we could reproduce the repeated METH-induced augmentation of dopamine release, i.e. dopaminergic sensitization, *in vitro*. In addition, the present data suggest that the glutamatergic system from mPFC to NAc and VTA plays an essential role in the repeated METH-induced mesocorticolimbic dopaminergic sensitization.

IS-4-7

Involvement of environmental stimuli in nicotine place preference and its neural mechanisms in rats

HISATSUGU MIYATA[1], MICHIO ITASAKA[2,3], KAZUHIKO NAKAYAMA[1]

[1]Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Department of Psychology, Graduate School of Humanities, Senshu University, Kawasaki, Japan, [3]SHIMOJO Implicit Brain Function Project, Exploratory Research for Advanced Technology, JST, Atsugi, Japan

The purpose of the present study was to investigate the involvement of environmental stimuli associated with nicotine (NCT) in persistence of NCT-induced conditioned place preferences (CPPs), and its neural mechanisms in rats. Rats were conditioned with 0.4 mg/kg NCT s.c. and then achievement of conditioning was tested under the two different conditions, that is, in a NCT-free state and in a NCT (training dose)-injection state 1 and 2 weeks, and 1, 2, 3, 4, 5, and 6 months after conditioning using a biased design. First, almost the same degree of a CPP persisted in a NCT-free state and in a NCT-injection state throughout 6 months after conditioning. Secondly, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions of the basolateral amygdala (AMY) and the ventral tegmental area (VTA) dopamine (DA) system disrupted a CPP in a NCT-free state 2 weeks and 6 months after conditioning, respectively. However, the disruption of a CPP caused by the AMY and the VTA DA lesions was recovered in a NCT-injection state. On the other hand, 6-OHDA lesions of the medial prefrontal cortex (mPFC) DA system disrupted a CPP in a NCT-injection state 1 week after conditioning, but not in a NCT-free state. 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens core (N.Acc core) did not affect the persistence of a CPP in a NCT-free state and in a NCT-injection state. These results indicate 1) the environmental stimuli associated with NCT function as powerful cues to maintain a CPP, 2) the AMY and the VTA DA system are involved in the persistence of NCT-induced CPPs expressed by the environmental stimuli associated with NCT, whereas the mPFC DA system is involved in the persistence of NCT-induced CPPs expressed by the training dose of NCT.

IS-4-8

Studies on drug dependence (Rept. 422): Regulation of the mesolimbic dopaminergic system by orexin

YASUYUKI NAGUMO, MINORU NARITA, MICHIKO NARITA, KEIICHI NIIKURA, DAIGO IKEGAMI, MAYUMI MIYATAKE, TSUTOMU SUZUKI

Dept. Toxicol., Hoshi Univ. Sch. Pharm. Pharmaceut. Sci., Tokyo, Japan

In the present study, we investigated the role of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine neuron. An intra-ventral tegmental area (VTA) injection of orexin A and orexin B significantly induced place preference and increased levels of dopamine and its major metabolites in the nucleus accumbens (N.Acc.) in rats. Extensive co-expression of tyrosine hydroxylase (TH) with orexin receptors was observed in the mouse VTA. Exposure to either orexin A or orexin B under superfusion conditions produced a transient increase in the intracellular Ca^{2+} concentration in a dose-dependent manner in midbrain dopamine neurons, which were subsequently shown to be TH-positive cells, but not purified midbrain astrocytes. Treatment with neither orexin A nor orexin B for 1 day produced morphological changes in the activation of purified midbrain astrocytes. In contrast, treatment with either orexin A or orexin B for 1 days activated GFAP-positive astrocytes in midbrain neuron/glia co-cultures. These results strongly support the idea that activation of the orexin-containing neuron in the VTA leads to the direct activation of mesolimbic dopamine neurons at the somatodendritic level.

IS-4-9

Role of dopaminergic system in the expression of methylone-induced behavioral effect in mice

NAOYA AOO, Kiyoshi Wada, Masahiko Funada

Department of Drug Dependence Research, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

Recently, a new designer drug 3,4-methylenedioxymethacathinone (methylone) was found in street drugs in Japan. Methylone is the benzylic ketone analogue of 3,4-methlenedioxymethamphetamine (MDMA). The behavioral property of methylone in mice is unclear. In the present study, we investigated the effect of methylone on locomotor activity and place conditioning. Methylone (1-10 mg/kg) produced significant hyperlocomotion in a dose-related manner. The stimulatory effect of methylone (5 mg/kg) was abolished by pretreatment with dopamine D1 receptor antagonist SCH23390 (0.5 mg/kg). On the other hand, pretreatment with the dopamine D2 receptor antagonist sulpiride (25 mg/kg) did not modify the methylone-induced hyperlocomotion. Using the place conditioning paradigm, rewarding effect of methylone was also examined in mice. Methylone (5 mg/kg) produced a significant conditioned place preference in mice. This rewarding effect of methylone was abolished by pretreatment with dopamine D1 receptor antagonist SCH23390 (0.5 mg/kg). Methylone significantly enhanced dopamine release in the nucleus accumbens in the microdialysis study. These results suggest that the activation of D1 receptors may play an important role in the expression of methylone-induced hyperlocomotion and rewarding effect in mice. Furthermore, the present study demonstrated that methylone could activate the function of the mesolimbic dopamine system. Modification of the mesolimbic dopamine system may be involved in the expression of methylone-induced hyperlocomotion and rewarding effect in mice. Methylone may produce psychological dependence as a very potent stimulant. (Supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan).

WS-1-1

A study of the mechanism of translational repression by neural RNA-binding protein Musashi1

HIRONORI KAWAHARA[1,2], TAKAO IMAI[1,2], HIROAKI IMATAKA[3], HIDEYUKI OKANO[1,2]

[1]Dept. of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]SORST, JST, [3]RIKEN, Genomic Science Center, Yokohama, Japan

In mammalian, Musashi1 (Msi1) expresses in neural precursor cells including neural stem cells in developing embryonic central nervous system (CNS). One of the targets of RNAs of Msi1 is m-numb gene, which is known as an antagonist Notch signal. Msi1 directly binds to the 3'-UTR of *m-numb mRNA* and represses its translation. However, it has not known how Msi1 regulates translation of target mRNAs. Therefore, we tried to screen the binding co-factors of Msi1 to know how Msi1 functions in translational repression. By TAP Method, we identified the poly(A)-binding protein (PABP) which is one of the proteins co-precipitated with Msi1. The PABP/eukaryotic initiation factor (eIF4G) interaction plays in key steps of the translation initiation pathway, which brings about the circularization of the mRNA. It was showed the C-terminal region of Msi1 interacts with PABP, which possesses common binding domains for eIF4G. It is suggested that Msi1 acts in the translation initiation machinery. In vitro pull-down experiments were performed that Msi1 compete with eIF4G for binding to PABP. By Quartz-crystal microbalance experiments, Msi1 and eIF4G proteins interact with similar affinity with PABP protein. To determine the importance of Msi1 for PABP-mediated repression of translation, in vitro translation experiments were carried out using a Rabbit Reticulocyte lysate with bicistronic luciferase mRNAs containing the HCV-IRES and Msi1-binding sequence. Msi1 repressed the cap structure-dependent translation to the mRNA including the cap structure, poly(A)-tail and Msi1-binding sequence.

WS-1-2

DISC1 regulates the localization of Grb2 via Kinesin-1

TOMOYASU SHINODA, Shinichiro Taya, Kozo Kaibuchi

Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of medicine, Nagoya, Japan

Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1) is identified at the breakpoint of a chromosomal translocation associated with schizophrenia in a large Scottish family. The physiological functions of DISC1, however, have been not well understood. Here, we identified Grb2 as a novel DISC1-interacting molecule by using affinity column chromatography. Grb2 is crucial for the activation of various intracellular signaling pathways. Grb2 is composed of one Src-Homology-2 (SH2) domain and two Src-homology-3 (SH3) domains. The N-terminal SH3 domain of Grb2 directly recognized DISC1. In cultured hippocampal neuron, both DISC1 and Grb2 accumulated in the distal part of axon. The knockdown of DISC1 by RNA-interference resulted in the delocalization Grb2 from axonal tips. As we previously identified Kinesin-1 as a DISC1-interacting molecule, we investigated the possibility that DISC1 is involved in the Grb2 transport or localization via Kinesin-1. Kinesin-1 is a molecular motor on microtubules, composed of two kinesin heavy chains (KIF5A, 5B or 5C) and two kinesin light chains (KLC1 or KLC2). Grb2, DISC1 and KIF5A formed a trimolecular complex both in vivo and in vitro. The functional blocking of Kinesin-1, by using a dominant-negative form of KIF5A or by the knockdown of kinesin light chains, resulted in the misloalization of Grb2 as well as DISC1 from the distal part of axon. These results suggest that the localization of Grb2 is regulated by DISC1 and Kinesin-1.

Hsp70 rescues mutant tau-induced neurodegeneration in *C.elegans*

NAOTO OIKAWA[1], TOMOHIRO MIYASAKA[1], AKIKO SAKA[1], SYOHEI MITANI[2], YASUO IHARA[1]

[1]The Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [2]The Department of Physiology, University of Tokyo Women's Medicine, Tokyo, Japan

Protein misfolding appears to be crucial in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases associated with abnormal protein aggregates. Accumulating evidence showed that heat shock proteins (HSPs) have great potency to ameliorate abnormalities in the animal models of such neurodegenerative diseases [Parkinson disease, Huntington disease, and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)]. Because "tauopathy" is a neurodegenerative disease characterized by intraneural abnormal tau aggregates, we evaluated the effects of Hsp70 on tau-toxicity using nematode (*Caenorhabditis elegans*) which expresses FTDP-17 mutant (P301L or R406W) tau in mechanosensory neurons. We found that co-expression of Hsp70 rescued mutant tau-induced neuronal dysfunction. Furthermore, morphological abnormalities in affected neurons also recovered. This result suggests that protein misfolding is involved in the pathogenesis of tauopathy.

NMDA receptors participate in neuronal migration in the early stage of mouse cortical development

TAKAE HIRASAWA[1,2], HIDENORI TABATA[3], KAZUNORI NAKAJIMA[3,4], TAKEO KUBOTA[2], SHIGEO UCHINO[1], SHINICHI KOHSAKA[1]

[1]Department of Neurochemistry, National Institute of Neuroscience, TOKYO, JAPAN, [2]Department of Epigenetic Medicine, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, Yamanashi, JAPAN, [3]Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, TOKYO, JAPAN, [4]Department of Molecular Neurobiology, Institute of DNA Medicine, Jikei University School of Medicine, TOKYO, JAPAN

Using pulse-labeling experiments with 5-bromo-2'-deoxyuridine we have shown that chronic inhibition of NMDA receptors resulted in abnormal neuronal migration in the developing mouse cortex. To elucidate the role of NMDA receptors on neuronal migration, we visualized migrating immature neurons and investigated the morphology and migration modality in the presence of an NMDA receptor antagonist, CNS-1102. We labeled ventricular zone cells of mouse embryos at embryonic day 15 with green fluorescent protein (GFP)-encoding plasmid by *in utero* electroporation system. After two days, we prepared cortical slices and evaluated GFP-positive cells by time-lapse analysis for 24 h in the presence or in the absence of 50 μM CNS-1102. Time-lapse analysis of GFP-positive cells in the control slices revealed that newly-born neurons generated from the ventricular zone showed multipolar morphology in the intermediate zone (IZ), and several hours later, changed into bipolar cells with a leading process and a trailing process, and migrated towards the pial surface. In contrast, many multipolar cells in the IZ in the presence of CNS-1102 did not form and extend the leading and the trailing processes, and did not change into bipolar shape, subsequently moved randomly in the IZ and the cortical plate. Thus, the morphology and the migration modality shown in the CNS-1102-treated slices clearly differ from those in the control slices. These findings suggest that NMDA receptors participate in migration of immature neurons in the early stage of cortical development.

WS-1-5

The analysis of the altered cortical development by the loss of DISC1 function *in vivo*

KEN-ICHIRO KUBO[1], ATSUSHI KAMIYA[3,4], AKIRA SAWA[3,5,6], KAZUNORI NAKAJIMA[1,2]

[1]Department of Anatomy, Keio University School of Mecicine, Tokyo, Japan, [2]Department of Molecular Neurobiology, Institute of DNA Medicine, Jikei Univ. School of Medicine, Tokyo, Japan, [3]Department of Psychiatry-Neurobiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [4]Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science, Seta tsukinowa-cho, Otsu, Japan, [5]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [6]Graduate Program in Cellular Molecular Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

The recent advances based on genetic research have revealed candidate genes that cause schizophrenia. *Disrupted-In-Schizophrenia-1 (DISC1)* is one of the promising candidates. In a Scottish family with a 47% prevalence of major mental illnesses including SZ, a balanced translocation led to disruption of *DISC1* gene at 1q42. Recent linkage and association studies also indicate that *DISC1* has a role in schizophrenia in general populations. We have recently shown that *DISC1* plays important roles in the development of the cerebral cortex by utilizing the *in utero* gene transfer system. Either cell-autonomous RNA interference-mediated DISC1 supression or expression of mutant DISC1 (which results from a chromosomal translocation, functions in a dominant-negative manner) in migrating neurons impaired proper migration in the mice cerebral cortices *in vivo*. The affected neuronal migrations were analyzed more in detail, and our findings suggest that multiple stages of cortical development are altered by the loss of DISC1 function *in vivo*.

WS-1-6

Analysis of RNA-binding protein Musashi in mammalian CNS and PNS development

Shinsuke SHIBATA[1], Shin-ichi SAKAKIBARA[2], James Hirotaka OKANO[1], Hideyuki OKANO[1,3]

[1]Department of Physiology, Keio University, School of Medicine, Japan, [2]Department of Histology and Neurobiology, Dokkyo University, School of Medicine, Japan, [3]SORST-JST, Japan

Musashi (Msi) is an evolutionarily conserved RNA-binding protein. *Drosophila* -Msi regulates asymmetric cell division in neural development. In mammalian CNS we identified two members, Msi1 and Msi2, which are co-expressed in neural precursor cells including neural stem cells, suggesting Msi proteins maintain the CNS stem cells. To reveal the function of Msi family *in vivo*, we generated Msi1 and Msi2 deficient mice. Msi1 -/- mice frequently died of obstructive hydrocephalus with aberrant cell proliferation of cerebral aqueduct. Msi2 -/- mice survive to adult show poor weight gain, low spontaneous movement and temperature insensitivity, with the malformation of PNS. Msi1 -/- Msi2 -/- mice die in a few hours after birth with severe defects in the brain, including malformation of dentate gyrus. Our *in vitro* target screening result indicate Msi family regulate several targets including the molecules control the neurite outgrowth activity. *In vivo* and *in vitro* analysis show Msi family proteins control the expression of several downstream target molecules post-transcriptionally, and play important roles cooperatively in mammalian CNS and PNS development.

WS-1-7

Induction of oligodendrocyte progenitors in dorsal forebrain by intraventricular injection of FGF-2

MASAE NARUSE[1], EIKO NAKAHIRA[2], TAKAKI MIYATA[3], SEIJI HITOSHI[1], KAZUHIRO IKENAKA[1], RASHMI BANSAL[4]

[1]Division of Neurobiology and Bioinformatics, National Institute for Physiological Sciences, Aichi, Japan,, [2]Brain Stroke Team, Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences, Tokyo, Japan, [3]Department of Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan,, [4]Department of Neuroscience, University of Connecticut Medical School, Connecticut, USA.

During embryonic development, oligodendrocyte progenitors (OLPs) originate from the ventral forebrain under the regulation of Sonic hedgehog (Shh). Shh controls the expression of transcription factor, Olig2, which is strongly implicated in OLP generation. Studies of mice deficient in Shh expression suggest, however, that an alternative pathway for OLP generation may exist. Further, the generation of OLPs in dorsal forebrain is suggested since treatment of dorsal-neural progenitor cells, in culture, with fibroblast growth factor (FGF-2) results in OLP induction. To ask if dorsal induction of OLPs can occur *in vivo*, and if FGF-2 could initiate an alternative pathway of regulation, we used *in utero* microinjection of FGF-2 into the lateral ventricle of fetal mouse forebrain. A single injection of FGF-2 at E13.5 resulted in expression of the OLP markers *olig2* and *pdgfrα* mRNA in dorsal ventricular zone (VZ). We co-injected pCX-Cre plasmids with FGF-2 into the lateral ventricle of ROSA-GAP43-EGFP reporter mouse, and electroporated pCX-Cre plasmids into the lateral ganglionic eminence. There were no $Olig2^+$, $EGFP^+$ cells indicating that $Olig2^+$ cells induced by FGF-2 injection are generated from the dorsal VZ. FGF-2 did not induce dorsal expression of *shh*, *patched1* or *nkx2.1*, suggesting that Shh signaling was not involved in this FGF-2 mediated dorsal induction. These results demonstrate that the dorsal forebrain has the potential to generate OLPs *in vivo* in the presence of normal positional cues, and that this can be driven by FGF-2 independent of Shh signaling.

WS-2-1

Acute stress induces the expression of hippocampal neuropsin mRNA

AKIKO HARADA, YASUYUKI ISHIKAWA, SADAO SHIOSAKA

Division of Structural Cellular Biology, Graduate school of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japan

Stress has been shown to influence hippocampal long-term synaptic plasticity and behavioral memory acquisition and retention. These effects are mediated by an increased release of glucocorticoid from the adrenal glands, but the underlying mechanisms remains unclear. Previous studies have shown that the expression of kallikrein (KLK) family some of which localizes in the limbic area, and affected by steroid hormones in the cancer cell lines. Neuropsin (NP or KLK8) is expressed in the hippocampus and the amygdala. In this study, therefore, we examined whether NP play a role in the stress-related plasticity in the central nervous system. We subjected adult mice to acute restraint stress and monitored changes in the expression of NP mRNA in the hippocampus by semiquantative RT-PCR. Level of glucocorticoids was increased in response to stress. The acute stress induced a profound and prolonged NP mRNA expression in the hippocampus. NP mRNA was elevated immediately after the stress session and continued for 24 hours. To explore the effect of the stress on NP mRNA further, we examine whether glucocorticoid regulates the expression of NP mRNA. Application of low concentration of glococorticoid into cultured hippocampal neurons led to significant increase in the NP mRNA. These results suggest that NP would be regulated via glucocorticoid derived by stress, and involve in the stress-related neuronal plasticity.

WS-2-2

Dynamics of neural stem cells in the adult mammalian brain under stress conditions

SEIJI HITOSHI[1], NORIKO MARUTA[2], MIKITO HIGASHI[1], NOBUMASA KATO[2], KAZUHIRO IKENAKA[1]

[1]Neurobiology & Bioinformatics, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan, [2]Department of Psychiatry, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Adult neurogenesis, which occurs in the olfactory bulb and dentate gyrus (DG) of the hippocampus in rodents, may play significant roles in brain function. Cell proliferation in the DG is reduced after exposure to psychosocial stress, yet the molecular and cellular mechanisms underlying this reduction remain to be elucidated. In the present study, we utilize the forced swim model of stress in the mouse to determine the effects of chronic stress on neural stem cells (NSCs) in the subventricular zone (SVZ). Chronic stress decreased the number of NSCs in the SVZ, the decrease persisted for weeks after the cessation of stress, but was reversed by treatment with antidepressant drugs. The effects of chronic stress on NSCs are blocked by bilateral adrenalectomy in vivo, and corticosterone attenuates neurosphere formation by adult NSCs in vitro. In contrast, serotonin increased survival of the NSCs when exposure was in vitro and expanded the size of NSC pool in the SVZ when serotonin was infused to the lateral ventricle in vivo. These results suggest that the number of NSCs under chronic stress conditions are regulated by the balance between the action of glucocorticoids and serotonin and provide an insight to the molecular mechanisms underlying pharmacological action of antidepressant drugs.

WS-2-3

A novel neuroprotective drug rescues the septo-hippocampal cholinergic neurons in OBX mice

Feng Han[1], Shigeki Moriguchi[1], Kohji Fukunaga[1,2]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, [2]Tohoku University 21st Century COE Program, Sendai, Japan

Bilateral olfactory bulbectomy (OBX) mice exhibit decreased number of cholinergic neurons in the medial septum with concomitant cognitive dysfunction. Western blotting analyses did confirm that expression of vescular acetylcholine transporter (VAChT) and choline acetyltransferase (ChAT), which are cholinergic neuron markers, decreased in the hippocampus following OBX. Notably, confocal microscopic analysis also demonstrated that VAChT expression more significantly reduced in the CA3 region of hippocampus 14 days after OBX, compared to that in the CA1 region. Intriguingly, a novel vanadium compound treatment dose-dependently and effectively restored the decreased cholinergic marker enzymes detected in the medial septum and ameliorated memory disability. We also confirmed that the recovery of cholinergic function is due to neuroprotective effect of the vanadium compound. The protective effect of the drug was verified by restoration of cholinergic neurons in the medial septum. Taken together, we concluded that OBX induced neurodegeneration of the septo-hippocampal cholinergic neurons, which account for impairment of memory-related behavior. Furthermore, neuroprotective effect of the novel vanadium compound provides a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease and/or cognitive dysfunction.
Moriguchi S, Han F, Nakagawasai O, Tadano T, Fukunaga K. Decreased calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C activities mediate impairment of hippocampal long-term potentiation in the olfactory bulbectomized mice. J Neurochem. 2006;97(1):22-29.

WS-2-4

A Schizophrenia Model Established By Maternal Viral Infection; Contribution of Inflammatory Cytokines

HIROYUKI AOKI[1,2], Makoto Mizuno[1], Akiyoshi Kakita[2], Hitoshi Takahashi[3], Hiroyuki Nawa[1], Minesuke Yokoyama[2]

[1]Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, [2]Center for Bioresource based Researches Animal Resources Branch Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, [3]Center for Bioresource based Researches Brain Research Institute, Niigata University

Epidemiological studies suggest that maternal viral infection during pregnancy might cause schizophrenia of her offspring. In agreement, the mice born from the pregnant dams that influenza virus had infected later develop various cognitive and behavioral abnormalities at post- pubertal stages. The abnormalities can be mimicked by maternal exposure to a viral component, RNA (polyI:C). Therefore, immune inflammation, but not infection, plays a crucial role on this phenomenon. We hypothesized that the major players might be inflammatory cytokines induced in the pregnant dams and, thus, tested this hypothesis in the present study. I administered various doses of poly(I:C) (0, 2, 4, 8mg/kg) to C57BL/6 dams and examined maternal cytokine production. There were various cytokines induced in maternal blood following polyIC injection. Offspring born was subjected to behavioral test battery at their adult stage: poly(I:C) (2mg/kg) increased sound startle responses and polyIC (2mg/kg) decreased PPI. Currently, we are examining which cytokine(s) is responsible for the above behavioral alterations by administering individual proteins to dams.

WS-2-5

Molecular mechanism of mood stabilizing drugs in the adult brain.

MIKITO HIGASHI, KAZUHIRO IKENAKA, SEIJI HITOSHI

National Institute for Physiological Sciences

Bipolar disorder, characterized by recurrent fluctuations in mood, is a major mental health problem. Mood stabilizing drugs, lithium, valpronic acid and carbamazepine, are commonly used to treat bipolar disorder. A multitude of studies has shown variety of biochemical and biological effects of mood stabilizers. However, most of the studies used these drugs at higher concentrations than used to treat bipolar disorder patients. Therefore, shared molecular mechanisms and the effects in the brain underlying the therapeutic action of mood stabilizers are largely unknown. In a previous study, we showed that lithium at therapeutic concentrations increases the number of neural stem cells (NSCs), whereas higher doses of lithium decreases the neural stem cell number, in the adult brain. Treatment of NSCs with mood stabilizing drugs at therapeutically relevant concentrations in the cerebrospinal fluid increased number of neurospheres and enhanced self-renewal ability of the NSCs. Here, we show molecular mechanisms of mood stabilizer action in NSCs; mood stabilizers at therapeutic doses upregulate in the neurospheres target genes of Notch signaling, *Hes1* and *Hes5*. In contrast, neither the phosphorylation of glycogen synthase kinase-3β(GSK-3β) nor inositol monophosphatase gene transcription (*IMPA1/2*) altered by the treatment of neurospheres with therapeutic doses of drugs, which is inconsistent with recent hypothesis of GSK-3β inhibiton or inositol depletion models. However, high doses of mood stabilizers inactivated GSK-3β and decreased the expression level of *IMPA1/2*, which resulted in the reduction of neurosphere formation.We suggest that in the adult brain a common pharmacological effect of the mood stabilizing drugs is to activat Notch signaling in the NSCs.

Effects of early postnatal stress on extinction of contextual fear memory in conscious rats

MACHIKO MATSUMOTO[1], HIROYO KOSEKI[1], HIROKO TOGASHI[2], TAKU YAMAGUCHI[1], TAKESHI IZUMI[1], MITSUHIRO YOSHIOKA[1]

[1]Department of Neuropharmacology, Hokkdaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido

Several studies have shown that extinction represents a learning process based on the formation of new inhibitory associations, in which the protein synthesis is required. The medial prefrontal cortex (mPFC) has been proposed as an essential brain area for inhibition of fear memory, however, its neural mechanisms are poorly understood. Our previous behavioral study showed that extinction of contextual fear conditioning (CFC) was attenuated in adult rats which had been exposed to footshock (FS) at the postnatal period of the third week (3wFS). The present study was undertaken to elucidate whether the synaptic evoked potentials in the mPFC are related to extinction process of fear-related memory, using a juvenile stress model, under consciousness. In non-FS controls, the evoked potentials were decreased during the first extinction trial (exposure to CFC), and such inhibition was recovered in the second and the third trial (extinction duration; 10 min and interval; 50 min), accompanied with declination of freezing behavior. In 3wFS, suppression of synaptic response observed in the first trial continued until the third extinction trial. These findings suggest that changes in the mPFC synaptic response appear to be responsible for the extinction of contextual fear memory. In other words, traumatic events exposed at the postnatal period might precipitate long-lasting alternation in the synaptic function in the mPFC underlying emotional expression.

Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia

TOMIKI SUMIYOSHI[1], Mie Matsui[2], Hiroko Itoh[1], Yuko Higuchi[1], Hirofumi Arai[2], Chieko Takamiya[2], Masayoshi Kurachi[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan, [2]Department of Psychology, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan

[Backgrounds]
Abnormal metabolism of essential polyunsaturated fatty acids (EPUFAs), a component of phospholipids in neural membranes, has been suggested to be related to pathophysiology of schizophrenia. The purpose of this study was to examine the relationship between EPUFA concentrations in erythrocyte membranes, a peripheral measure of phospholipids composition in the brain, and clinical variables, such as cognitive performance relevant to social functions, in patients with schizophrenia.
[Methods]
Erythrocyte membrane levels of EPUFAs, saturated fatty acids, and monounsaturated acids were measured in 25 patients with schizophrenia and age- and gender-matched 32 normal volunteers. The script tasks, a measure of social cognition, and the Brief Psychiatric Rating Scale were administered to the patients.
[Results]
The levels of EPUFAs, but not those of saturated or monosaturated fatty acids, were significantly lower in patients compared to normal controls. The degree of a decrease in EPUFA levels was positively correlated with severity of positive symptoms and impairment of frequency judgment performance in the script tasks, while no such correlations were found with negative symptoms, attention as measured by the Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised Digit Span, or verbal memory as measured by the Auditory Verbal Learning Test.
[Conclusions]
These results provide the first suggestion for a contribution of decreased levels of EPUFAs to impaired social cognition, as represented by event schema, in patients with schizophrenia.
[Acknowledgments]
Supported by Japan Society for the Promotion of Science and Research Group for Schizophrenia, Japan

Kspot, A Novel Ubiquitin Ligase, Control Neural Activity

HIROBUMI TADA[1,2], HIROTAKA JAMES OKANO[1,2], HIROSHI TAKAGI[3], MASAKI MATSUMOTO[2,4], KEIICHI NAKAYAMA[2,4], MITSUTOSHI SETOU[3,5], HARUO KASHIMA[6], HIDEYUKI OKANO[1,2]

[1]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, [2]CREST-JST, [3]Mitsubishi kagaku institute of life sciences, [4]Div. Mol. Cell Biol., Med Inst., Bioreg., Kyushu Univ, [5]National Institute for Physiological Sciences, [6]Department of Psychology, Keio University School of Medicine

Ubiquitin-Proteasome system (UPS) of protein degradation has a crucial role in regulating synaptic structure and function. By controlling the stability, activity and localization of target proteins, this versatile regulatory system can shape the pattern, activity and plasticity of synaptic connections. Recently many neurodegenerative disorders have been thought to be caused by accumulation of harmful proteins in the CNS because of malfunction of UPS. We identified a novel ubiquitin ligase (E3), Kspot as a target molecule of high titer autoantibody produced in a serum of a patient with stomach cancer, associated with psychiatric symptoms including severe depression, involution and amnesia. Kspot is strongly and exclusively expressed in the mammalian nervous system and is highly conserved throughout species. In this study we demonstrated that Kspot interacts with Skp1 and Cul1 as E3 and mediated ubiquitination of cellular proteins. Moreover we have identified Kspot binding proteins by biochemical purification. In this present study, By using cell biological methods, we found that overexpresssion of Kspot decreased mEPSC frequency in rat embryonic hippocampal neurons. We predict that the analysis of Kspot function may also explain the pathophysiology of certain type of psychiatric disorders associated with malignancy.

DISC1 interacts with SYNCRIP in messenger ribonucleoprotein complex

DAISUKE TSUBOI[1], Shinichiro Taya[2], Kozo Kaibuchi[2]

[1]Department of Molecular Biology, Graduate School of Science, Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan , [2]Department of Cell Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

Disrupted-In-Schizophrenia1 (DISC1) is a candidate gene as susceptibility factor for schizophrenia. DISC1 is localized in the axonal and dendritic processes of rat hippocampal neuron. We previously found that DISC1 is involved in axonal outgrowth via axonal transport of NUDEL/LIS1/14-3-3 complex. However, the function of DISC1 in dendrites remains to be clarified. We identified some messenger ribonucleoproteins (mRNPs) containing Purα, hnRNP-U, and RACK1 as DISC1-interacting molecules. mRNPs are RNA-binding proteins that participate in the localization and turnover of cytosolic mRNAs. The localization of mRNA is required for spine formation and neural plasticity. mRNPs form a complex with mRNAs and ribosomes in cytoplasm. Recent studies suggest that most of interactions between mRNPs are dependent on RNA. We found that the interactions of DISC1 with Purα, hnRNP-U, and RACK1 were dependent on RNA.In this study, to identify the molecules that interacted with DISC1 in an RNA-independent manner, the rat brain lysate treated with ribonuclease was applied to a DISC1 affinity column. We isolated SYNCRIP as a DISC1-interacting molecule. DISC1 interacted with SYNCRIP *in vitro* and *in vivo*. The interaction between DISC1 and SYNCRIP was independent on RNA. DISC1 was colocalized with SYNCRIP in dendritic processes. These results suggest that DISC1 is localized in mRNP complex via direct interaction of SYNCRIP.

WS-3-3

Fibronectin increases expression of $P2X_4$ receptors via ERK activation in microglia

EMIKA TOYOMITSU, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE

Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

We have previously demonstrated that upregulation of $P2X_4$ receptors ($P2X_4Rs$), a subtype of ionotropic ATP receptors, in spinal microglia are required for nerve injury-induced neuropathic pain, implicating $P2X_4R$ upregulation in microglia as a crucial step for neuropathic pain. Also, we have recently found that fibronectin (FN), an extracellular matrix protein, increases expression of $P2X_4R$ in microglia. However, the molecular mechanism underlying $P2X_4R$ upregulation by FN remains unknown. The aim of the present study is thus to identify integrin subtypes and intracellular signaling molecules required for upregulating $P2X_4Rs$ in microglia by FN. $P2X_4R$ protein level in primary cultured microglial cells was increased by FN as shown previously. The increase was prevented by pretreating cells with echistatin, an antagonist of $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_{2b}\beta_3$ integrins, and with function-blocking antibody of β_1 integrin, but not with β_3 integrin. These results indicate that the upregulation of $P2X_4Rs$ in microglia by FN requires $\alpha_5\beta_1$ integrin. We next investigated the role of ERK and found that pretreatment with inhibitors of MEK suppressed the FN-induced upregulation of $P2X_4R$ protein, indicating an important role of MEK/ERK pathway. Furthermore, FN increased the level of phosphorylated ERK, an active form of ERK, and the ERK activation was suppressed by inhibitors of PI3K. We also found that FN increased immunofluorescence of phosphorylated ERK in the nucleus and enhanced in the level of phosphorylated CREB, a transcription factor. Together, these results suggest that the upregulation of $P2X_4R$ in microglia by FN requires ERK activation via PI3K/MEK pathway and that activating CREB may be involved in the $P2X_4R$ upregulation by FN at the transcriptional level.

WS-3-4

Abnormal learning behaviors are associated with enhanced Ca^{2+} signaling in BSRP triple knockout mice

ATSUSHI UDA[1], SHIGEKI MORIGUCHI[1], MIYUKI NISHI[2], HIROSHI TAKESHIMA[2], KOHJI FUKUNAGA[1]

[1]The Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tohoku, Sendai, Japan, [2]The Department of Biological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Kyoto, Kyoto, Japan

We cloned novel brain-specific receptor-like protein family members composed of BSRP-A, -B, and -C. BSRPs share a large luminal/extracellular region carrying motif domains for putative protein-protein interaction, a single transmembrane segment and a short intracellular region. BSRPs were mainly distributed in the soma and dendrites of neurons, and predominantly localized in intracellular vesicles or smooth endoplasmic reticulum. We generated triple-knockout mice lacking all the family member (BSRP-TKO mice). BSRP-TKO mice survived under normal housing conditions and showed no defects in gross anatomy or reproduction. In the open field test, BSRP-TKO mice showed an impaired exploratory activity and reduced locomotion during dark period. The Y-maze test suggested poor spatial working memory. In the passive avoidance and barnes maze tests, BSRP-TKO mice showed faciliated performance in memory. Therefore, these behavioral observations indicate irregular neural mechanism for learning and memory in BSRP-TKO mice. To define mechanisms underlying the abnormal behaviors, we examined the hippocampus from mutant mice by electrophysiological and biochemical techniques. In BSRP-TKO mice, long-term potentiation was significantly impaired in the hippocampal CA1 region. Western blot analyses using antibodies to various phospho-proteins suggested hyperactivation of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase A in the mutant hippocampus under basal conditions. By measuring rates of Ca^{2+} influx with Fura-2, BSRP-TKO mice revealed increased Ca^{2+} influx by stimulation with high K and glutamate in hippocampal culture neurons. These results suggest that BSRPs are essential for maintenance of normal Ca^{2+} signaling for neural plasticity.

WS-3-5

Activation of spinal microglia in diabetic neuropathic pain rats

HIKARU UENO, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE

Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Painful neuropathy is one of the most common complications of diabetes, one hallmark of which is tactile allodynia (pain hypersensitivity to innocuous tactile stimulation), but its underlying mechanism is not fully understood. We have recently shown that activated microglia in the spinal cord play a crucial role in tactile allodynia after nerve injury. The aim of the present study was to investigate the role of spinal microglia in painful diabetic neuropathy. In the series of experiments, we used a rat model of diabetes which was induced by streptozotocin (STZ). The STZ-induced diabetic rats displayed tactile allodynia 14 and 28 after the injection of STZ. The fixed sections of the lumber spinal cord of diabetic rats were used in immunohistochemical analyses. On day 14 to 28 after STZ injection, we found an increase in the immunofluorescence of Iba1, a marker of microglia, in the dorsal horn compared with non-diabetic control rats. However, GFAP immunofluorescence, a marker of astrocytes, was not different in the dorsal horn of between diabetic and non-diabetic rats. These findings indicate that activation of microglia but not astrocytes occurs in the spinal dorsal horn of diabetic rats. Furthermore, we found that the levels of phosphorylated ERK, an active form of ERK, were also increased in the dorsal horn, immunofluorescence of which was overlapped with cells stained by OX-42 (microglia marker), but not by GFAP, NeuN and MAP2 (neuron markers). Since ERK activation have been implicated as an important molecular mediator for tactile allodynia caused by nerve injury, these results suggest that microglia activation in diabetic rat spinal cord may be involved in pain hypersensitivity via activation of ERK.

WS-3-6

Antinociceptive Effects of Honokiol and Magnolol in Mice

Y.R. Lin, M.H. Chan, H.H. Chen

Institute of Medical Sciences, Institute of Pharmacology and Toxicology, Tzu Chi University, Hualien, Taiwan 970

The antinociceptive actions of honokiol and magnolol, two major bioactive constituents of the bark of *Magnolia officinalis*, were evaluated using the tail-flick, hot-plate and formalin test, and examine their possible side effects on motor coordination and memory impairment in mice. Results showed that honokiol and magnolol did not produce analgesic effects in tail-flick, hot-plate paw-licking. However, magnolol reduced both early and late phases, and honokiol only inhibited late phases (inflammatory phase) of the formalin-induced licking response. Honokiol and magnolol also significantly decreased formalin-induced c-Fos protein expression in superficial (I- II) laminae of the L4-L5 lumbar dorsal horn. Furthermore, honokiol and magnolol did not alter motor coordination and memory at dose higher than that at analgesic dose. Taken together, these results show that honokiol and magnolol produced antinociception in formalin test but not in acute thermal models of nociception. Thus, we suggest that honokiol and magnolol may regulate the persistent and subchronic nociception of inflammation.

WS-4-1

Brain ischemia-induced neurogenesis is stimulated by PI3K/Akt and ERK activation.

NORIFUMI SHIODA[1], Kohji Fukunaga[1,2]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, [2]Tohoku University 21st Century COE Program CRESCENDO Sendai, Japan

Neurogenesis is well documented in the subgranular zone (SGZ) of hippocampus and subventricular zone (SVZ). Especially, in the hippocampal SGZ, fundamental role of neurogenesis in learning and memory formation has been addressed. Several recent studies have also suggested that the neurogenesis in the hippocampus is modulated by environmental stress, seizure and stroke. But the mechanism underlying neurogenesis in the adult brain remains to be unclear. We here assessed whether phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt and extracellular signal regulated kinase (ERK) pathways are involved in brain ischemia-induced neurogenesis by using a mouse transient middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. Intraperitoneal administrations of a vanadium compound, which is a potent inhibitor for protein tyrosine phosphatases, stimulated neurogenesis in the adult SGZ after brain ischemia. The compound led to activation of PI3K/Akt and ERK pathways, which are inhibited by treatments with specific inhibitors, wortmannin and U-0126, respectively. Each treatment significantly inhibited the neurogenesis, suggesting that both pathways need to elicit neurogenesis after brain ischemia. Furthermore, behavioral studies also showed that the vanadium compound-induced neurogenesis accounts for improvement of memory deficits following brain ischemia. These results suggested that brain ischemia-induced neurogenesis is mediated by PI3K/Akt and ERK activities and is essential for improvement of memory deficits following ischemia.

WS-4-2

AMP-activated protein kinase is involved in tributyltin neurotoxicity in cultured cortical neurons

YUSUKE NAKATSU, YAICHIRO KOTAKE, SHIGERU OHTA

Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

AMP-activated protein kinase (AMPK), a member of metabolite-sensing protein kinase family, is activated by energy deficiency and is abundantly expressed in cortical, striatal and hippocampal neurons. AMPK can regulate cellular metabolism and chronically regulate gene expression to restore ATP levels to survive cells, while AMPK can also activate various factors inducing cell death, such as neuronal nitric oxide synthase (nNOS), c-jun N-terminal kinase (JNK) and p38. Indeed, it has been recently reported that AMPK activation leads to neuronal cell death. Tributyltin chloride (TBT) has been used in a variety of industrial products and has been recognized as a neurotoxic because it has been reported that TBT displays toxicity in rat neonatal brain, rat cultured cortical neurons and rat hippocampal slice cultures. But, the mechanism of neurotoxicity has not been completely elucidated. It has been reported that TBT decreased cellular ATP in some types of cells. But, there are no reports that TBT influences cellular ATP level and AMPK in neurons. Therefore, we investigated whether TBT activates AMPK and whether its activation contributes to neuronal cell death. Cellular ATP level was decreased 0.5 hr after 500 nM TBT exposure, while cell viability was not changed until 6hr after exposure. Next, we confirmed whether TBT activates AMPK by detecting phosphorylation of AMPK. In the result, TBT phosphorylated AMPK. Compound C, an AMPK inhibitor, abolished TBT neurotoxicity in a dose-dependent manner. In conclusion, TBT induces neuronal cell death via AMPK activation.

WS-4-3

Toxicogenomic analysis of the effects of tributyltin exposure on the developing rat brain

TOMOKO TASHIRO[1], Makoto Imamura[1], Masaki Takahashi[1], Hiroshi Ise[1], Tomoyuki Amemiya[2], Hideo Tashiro[2], Kyoko Ito[3], Youko Inoue[3], Masashi Tsunoda[3], Yoshiharu Aizawa[3]

[1]Department of Chemistry and Biological Science, School of Science and Engineering, Aoyama Gakuin University, Sagamihara, Japan, [2]Sensing Technology Laboratory, RIKEN, Wako, Japan, [3]Department of Preventive Medicine and Public Health, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

In addition to the endocrine-disrupting effects on aquatic animals, tributyltin (TBT) compounds which have been widely used as antifouling agents are reported have neurotoxicity in mammals. The mechanism of neurotoxicity, however, remains to be elucidated. In the present study, we investigated the effect of TBT on the developing rat brain by a two-generation toxicogenomic analysis using original DNA microarray Synaptoarray which was focused on 500 genes mainly involved in the construction and functioning of the synapse. Pregnant Wistar rats were fed with chow containing 50ppm or 125ppm TBT chloride throughout gestation and lactation to obtain pups developmentally exposed to TBT. Comparison of cDNAs obtained from the cerebral cortex and midbrain of control and TBT-exposed animals at postnatal 1w, 2w, and 3w by competitive hybridization revealed that TBT affected gene expression in the midbrain much more severely than that in the cerebral cortex. Further analysis of gene expression profiles in the midbrain demonstrated that the major effect of TBT was down-regulation of genes involved in the monoaminergic system, in particular the dopaminergic system, and the mitochondrial fatty acid oxidation system. At the same time, cell stress and apoptosis related genes were up-regulated by TBT. Several genes involved in the regulation of the actin cytoskeleton and the synaptic scaffold were also affected coordinately to reduce synapse formation and increase actin-based neurite extension. The results thus indicate an early impairment of the dopaminergic system possibly due to mitochondrial inhibition followed by a decrease in overall synaptogenesis in the midbrain exposed to TBT.

WS-4-4

Involvement of monoamine oxidase in cell death and survival

MAKOTO NAOI[1], Wakako Maruyama[2]

[1]Department of Neurosciences, Gifu International Institute of Biotechnology, [2]National Institute for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

Apoptosis is a common cell death type in neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease. Monoamine oxidase (MAO) has been suggested to be involved in neuronal death by increase in oxidative stress caused by enzymatic oxidation of monoamines. In this paper, we present our recent results on a novel role of type A MAO (MAO-A) in apoptosis by neurotoxic N-methyl-R-salsolinol (NMRSal) to initiate mitochondria-dependent apoptosis. NMRSal binds with MAO-A at the substrate binding site, and induces apoptosis in dopaminergic SH-SY5Y cells through sequential activation of apoptotic signaling, namely induction of mitochondrial swelling, decline in membrane potential, cytosomal release of cytochrome c, nuclear translocation of GAPDH, and fragmentation and condensation of nuclear DNA. Serotonin, a MAO-A substrate, inhibits the activation of apoptotic machinery, whereas beta-phenylethylamine, a MAO-B substrate, does not. Transfection of human MAO-B in SH-SY5Y cells does not increase the sensitivity to NMRSal, even though MAO activity increases markedly. On the other hand, ligands of peripheral benzodiazepine receptors (PBRs), PK11195 and protoporphyrin IX, inhibit MAO activity in a non-competitive way, suggesting the involvement of MAO also in PBR-mediated apoptosis. In addition, propargylamine inhibitors of MAO-B, such rasagiline and selegiline, prevent apoptosis induced by neurotoxins, oxidative stress and PBR ligands, though preventing mitochondrial swelling, the initial events of mitochondrial permeability transition (mPT). The neuroprotective function does not depend on MAO-B inhibition, but still requires the presence of MAO. These results will be discussed in relation to the novel role of MAO in the regulation of mPT and neuronal cell death.

WS-4-5

Possible neurodegeneration by endoplasmic reticulum stress in rats with overexpression of megsin

Katsura Takano[1], Yasuko Kitao[2], Reiko Inagi[3], Takashi Momoi[4], Tomohiro Matsuyama[5], Toshio Miyata[3], Yukio Yoneda[1], Hiroyuki Iso[5], Osamu Hori[2], Satoshi Ogawa[2]

[1]Kanazawa Univ. Grad. Sch. Nat. Sci. Tech., Ishikawa, Japan, [2]Kanazawa Univ. Grad. Sch. Med. Sci., Ishikawa, Japan, [3]Ins. Med. Sci., Tokai Univ., Kanagawa, Japan, [4]Nat. Ins. Neurosci., Tokyo, Japan, [5]Hyogo Med. College, Hyogo, Japan

The prevailing view is that FENIB (familial encephalopathy with neuroserpin inclusion bodies) is caused by accumulation and/or polymerization of mutant neuroserpins in the endoplasmic reticulum (ER) of neuronal cells. In transgenic rats overexpressing megsin (Tg meg), which is a newly identified serine protease inhibitor (serpin), intraneuronal periodic-acid Schiff (PAS)-positive inclusions were seen in regions almost compatible to those in patients suffering from FENIB. These included deeper layers of cerebral cortex, CA1 subfield of the hippocampus and substantia nigra, but neither brain stem nor cerebellum. In hippocampal extracts from Tg meg rats, moreover, increased expression was found with different ER stress proteins such as ORP150 and GRP78, in addition to activation of caspases-12 and -3. These transgenic rats also showed decreased neuronal density in the hippocampus together with impaired short-term memory. Enhanced ER stress was similarly observed in nigro-striatal neurons positive to staining for tyrosine hydroxylase in the substantia nigra, in parallel with decreased neuronal viability and disturbed motor coordination. In each case, PAS-positive inclusions were also enriched of megsin. These data suggest that overexpression of megsin results in acceleration of ER stress, eventuating in the formation of PAS-positive inclusions and subsequent neuronal death in particular regions of the brain. Tg meg rats would thus provide a novel animal model useful for elucidation of the pathogenesis and/or etiology relevant to FENIB in which accumulation of serpins in the ER induces selective dysfunction/loss of vulnerable neuronal populations.

WS-4-6

Effects of dopamine agonists on 6-hydroxydopamine-induced endoplasmic reticulum stress

KEN-ICHI TANAKA[1], Akiko Tamura[1], Norio Ogawa[2], Masato Asanuma[2]

[1]Department of Clinical Pharmacy, Shujitsu University School of Pharmacy, Okayama, Japan, [2]Department of Brain Science, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

The causes of sporadic Parkinson's disease (PD) are poorly understood. 6-Hydroxydopamine (6-OHDA), a dopaminergic neuronal toxin, is widely used to model this neurodegenerative disorder in vitro and in vivo; however, the underlying mechanisms remain incompletely elucidated. It is known that treatment with 6-OHDA induced a large number of genes involved in endoplasmic reticulum (ER) stress and unfolded protein response (UPR) such as ER chaperones and elements of the ubiquitin-proteasome system. We demonstrate here that 6-OHDA evoked ER stress, which was characterized by an up-regulation in the expression of GRP78, GADD153 / Chop and caspase-12 in the mouse brain. In addition, we examined the effects of several dopamine (DA) agonists on 6-OHDA mice, to clarify the beneficial effect of combined therapy with DA agonists and levodopa in PD. Daily treatments of bromocriptine (5 mg/kg), cabergoline (0.25 mg/kg) or pergolide (0.5 mg/kg) for 7 days beginning at first day after 6-OHDA i.c.v. injection decreased GRP78, GADD153 / Chop, and caspase-12 expression. On the other hand, glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3beta) also responds to ER stress, and its activity is regulated by phosphorylation. 6-OHDA significantly inhibited phosphorylation of GSK3beta. Furthermore, the effect of dopamine D2 agonists on the GSK3beta expression and / or phosphorylation of theGSK3beta. In addition, we examined the effects of DA agonisits on ubiquitin-proteasome system Thus, 6-OHDA is capable of triggering multiple pathways associated with UPR. The involvement of UPR in these widely used neurotoxin models supports the role of ubiquitin-proteasome pathway dysfunction in PD.

Astrocytic BMP signaling in glial scar formation

MASAHISA YAMADA[1], RUNA ARAYA[1], NAOHITO KITAMURA[1], YUJI MISHINA[2]

[1]Yamada Research Unit, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan, [2]Laboratory of Reproductive and Developmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.

In wound healing process after injury of CNS, glial scarring is one of the major impediments to axonal regeneration. Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) affect growth of glial cells in vitro, however, contribution of BMPs during glial scar formation is largely unknown. We found that BMPs were upregulated in reactive astrocytes after brain injury. A cortical injury was introduced in cerebral cortex using a surgical knife. At the same time, a recombinant adenovirus that carried a Cre expression-adenovirus was injected into the cortical injury sites with gelatin gel. One week or three week after the brain injury, reactive astrocytes were detected around injury site in both the Bmpr1a+/+ mice and Bmpr1afloxed/- mice. The number of reactive astrocyte in Bmpr1afloxed/- mice was significantly smaller than that of the Bmpr1a+/+ mice. Those data suggest disruption of Bmpr1a expression in astroglial cells decreased the glial-hypertrophy in vivo. Knocking down of Bmpr1a by small interfering RNA in primary astrocytic culture negatively affected their astrocytic growth injured by scratch, which reinforced autocrine BMP signaling. This result opens up the understanding of novel mechanisms underlying the autocrine BMP signaling on glial scarring after CNS injury.

WS-5-2

Downregulation of Microsomal Prostaglandin E_2 Synthase-1 Expression by Nitric Oxide in Rat Microglia

YURI IKEDA-MATSUO, AI ITO, YASUHARU SASAKI

Laboratory of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan

Both prostaglandin E_2 (PGE_2) and nitric oxide (NO) are released abundantly and suggested to play important roles in the inflammatory site of brain diseases. However, little is known about the interactions between these inflammatory mediators. Therefore, we tried to elucidate the regulatory effect of NO on PGE_2 synthesis in brain cells. We have recently reported that the induction of microsomal PGE_2 synthase-1 (mPGES-1), one of the terminal enzymes for PGE_2 synthesis, plays a crucial role in lipopolysaccharide (LPS)-induced PGE_2 production in rat microglia (Ikeda-Matsuo *et al., J. Neurochem.* 94, 1546-58, 2005). In this study, we found that the NO donors, sodium nitroprusside (SNP) and S-nitroso-N-acetylpenicyllamine (SNAP), suppressed the mRNA and protein expression of mPGES-1, PGES activity and PGE_2 production induced by LPS in cultured rat microglia. The expression of Egr-1, a transcription factor for *mPGES-1* gene expression, and the binding of Egr-1 to the GC box in the mPGES-1 promoter region was induced by LPS. NO donors inhibited the binding of Egr-1 without affecting the expression of Egr-1. Superoxide dismutase/catalase and uric acid, a scavenger of peroxynitrite, but not guanylate cyclase inhibitors, inhibited the NO-induced suppression of mPGES-1 expression. Furthermore, L-NAME, an iNOS inhibitor, but not its inactive analog D-NAME, enhanced the protein expression of mPGES-1 and PGE_2 production induced by LPS. These results demonstrate that NO suppresses LPS-induced PGE_2 production through the downregulation of mPGES-1 expression in rat microglia by a reactive oxygen species dependent mechanism.

WS-5-3

Absence of P2Y signal induces MMP-9 in cultured astrocytes

SHUICHI KOIZUMI[1], Kaoru Tada-Nasu[1], Kazuhide Inoue[2]

[1]Div. Pharmacol., Natl., Inst. Hlth. Sci., Tokyo, Japan, [2]Dept. Mol. System Pharmacol., Grad. Sch. Pharmaceut. Sci., Kyushu Univ., Fukuoka, Japan

Astrocytes have various important roles in the CNS, for which extracellular nucleotides such as ATP and UTP perform central roles. It is now widely recognized that ATP (Koizumi et al., 2003; Zhang et al., 2003) and UTP (Lazarowski et al. 1997; Homolya et.al. 2000) are released from astrocytes by various mechanisms or even spontaneously. This suggests that astrocytes or adjacent cells constitutively receive the ATP (or its degradation products) acting on the P2 receptors in a feedback fashion. To investigate this effect, we blocked a part of the putative, constantly incoming signaling pathway by using the ATP degrading enzyme apyrase, the P2 receptor antagonist reactive blue 2, and pertussis toxin in cultured astrocytes. All these treatments produced MMP-9 (matrix metalloproteinase-9), a metal-dependent endopeptidase that degrades extracellular matrix molecules under physiological and pathological circumstances, acting both protectively and hazardously, suggesting that Gi-coupled P2Y receptors constitutively inhibit the production of MMP-9. We further investigated mechanisms underlying the MMP-9 production and found that inhibition of Gi-coupled P2Y receptors resulted in release of TNF-alpha and many other cytokines, among which TNF-alpha further acts on astrocytes to induce MMP-9. Taken together, our results suggest that the constitutive release of ATP from astrocytes plays an important role to keep the normal status of the cell going, possibly through Gi-coupled P2Y receptor(s), and when the signal is removed from astrocytes, the cells start to release TNF- alpha, which then acts back on astrocytes in a feedback fashion to boost MMP-9 synthesis and secretion.

WS-5-4

Novel roles of reactive astrocytes revealed by analyses of Stat3/Socs3 conditional KO mice

HIDEYUKI OKANO[1], SEIJI OKADA[1], MASAYA NAKAMURA[2], YOSHIAKI TOYAMA[2]

[1]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Department of Orthopedic Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Reactive astrocytes form a glial scar and are considered to be detrimental for axonal regeneration in the injured CNS, but their function still remains elusive. In the present study, we first demonstrated that reactive astrocytes play a crucial role in wound healing and functional recovery by using mice with a selective deletion of the signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) or suppression of cytokine signaling 3 (Socs3) under the control of Nestin gene promoter/enhancer (*Stat3*$^{N-/-}$, *Socs3*$^{N-/-}$). Reactive astrocytes in *Stat3*$^{N-/-}$ mice showed limited migration and resulted in markedly widespread infiltration of inflammatory cells, neural disruption and demyelination with severe motor deficits after contusive spinal cord injury (SCI). However, in *Socs3*$^{N-/-}$mice, rapid migration of reactive astrocytes to seclude inflammatory cells, enhanced contraction of lesion area and dramatic improvement in functional recovery were observed. Furthermore, the observed Stat3-dependent migration of reactive astrocytes was shown to be mediated by zinc-transporter LIV1/Snail pathway-dependent transcriptional downregulation of E-cadherin in reactive astrocytes, indicating that epithelial-mecenchymal transiton (EMT)-like phenomenon was induced. These results suggest a dual role for reactive astrocytes after spinal cord injury and that Stat3 is a key regulator of reactive astrocytes in the healing process after SCI, providing a potential target for intervention in the treatment of CNS injury.

WS-5-5

Polarization of ependymal cilia on the ventricular wall of mouse lateral ventricles

OSAMU YAMADA[1,2], YASUYUKI KIDA[3], MASANORI SAKAGUCHI[1], TAKEHIKO SUNABORI[1], YUKI HIROTA[1,2], MASA-AKI NAKAYA[4], NATHALIE SPASSKY[5], TOSHIHIKO OGURA[3], HIDEYUKI OKANO[1], KAZUNOBU SAWAMOTO[1,2]

[1]Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Bridgestone Laboratory of Developmental and Regenerative Neurobiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [3]Department of Dvelopmental Neurobiology, Division of Brain Sciences, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan, [4]Department of Functional Genomics, Division of Developmental Genetics, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan, [5]Biologie des Interactions Neurones/Glie, Unite Mixte de Recherche INSERM U-711; UPMC, Hopital de la Salpetriere, Paris, France

Ependymal cells line the ventricles of the brain and beat their cilia to circulate the cerebrospinal fluid (CSF). Recently, we reported that the coordinate beating is required for concentration gradient formation of CSF guidance molecules, and migration of neuroblasts from the subventricular zone (SVZ) to the olfactory bulb. It suggests that polarized ependymal cells contribute important vectorial information for guidance of the neurblasts. However, it is unclear how ependymal cilia establish the polarity during ciliogenesis. In this study, we investigated the polarity of ependymal cilia in the neonatal mouse brain by photo- and electron-microscopies. We found that the polarity of cilia and their directional beating are established during the first postnatal week. To study the mechanisms of ependymal development more in detail, we isolated periventricular precursors from neonatal brain and cultured for 20 days. Approximately 70 % of the cells were found to be multiciliated similarly to the immature ependymal cells in the neonatal brain. However, morphology of the cilia observed with scanning electron microscopy indicated that the cultured cells did not fully establish the polarity in vitro, suggesting that unknown factors that exist in vivo might be required for the polarization. To understand molecular mechanisms regulating this process, we are studying several candidate proteins. Strabismus1 (Stbm1), a member of planar cell polarity (PCP) pathway, has been implicated in formation of PCP in invertebrates and vertebrates. We studied expression of Stbm1 in the adult mouse brain. RT-PCR and in situ hybridization analyses revealed that Stbm1 is expressed in various cell types in the SVZ including the ependymal cells, suggesting a possible role in ependymal cilia.

WS-6-1

P2X7 receptors have channel activity in cultured astrocytes under resting conditions

KAZUKI NAGASAWA[1,2], RAYMOND A SWANSON[2], SADAKI FUJIMOTO[1]

[1]Department of Environmental Biochemistry, Kyoto Pharmaceutical University, [2]Department of Neurology, UCSF & SFVAMC

Astrocytes are well known to express P2X7 receptors (P2X7R) and their activation is essential to brain intercellular communication, but there is no available information on its functional expression under normal conditions. In this study, we investigated whether primary cultured mouse astrocytes possess functional P2X7Rs under a resting condition without any stimuli. Using YO-PRO-1 dye as an indicator for P2X7R activity, we could detect significant uptake of YO-PRO-1 in the resting astrocytes, and the uptake was time dependent and was inhibited by the representative P2X receptor antagonists, but their inhibitory characteristics implied contribution of P2X receptors other than P2X7R. Of the antagonists for connexin 43 hemichannels (Cx43s), on the other hand, only carbenoxolone inhibited the YO-PRO-1 uptake, suggesting its involvement. When astrocytes were transfected by siRNAs specific to P2X7R and Cx43, their expression was decreased by about 40% compared to a scrambled sequence-transfected cells. By the P2X7R-silencing astrocytes, YO-PRO-1 uptake was significantly less than that by the control cells, while the silencing Cx43 resulted in no change in the uptake, definitive evidence being obtained. One of the agonists for P2X7R is found to be ATP released by astrocytes, since exogenous apyrase could inhibit slightly, but significantly, the YO-PRO-1 uptake. These findings provide the first evidence that functional P2X7Rs are expressed by cultured astrocytes under a resting condition and are activated, at least in part ATP released from themselves, implying that they play important roles in the brain physiology under not only abnormal but also normal conditions.

WS-6-2

Tissue specific alternative splicing and transcript initiation sites in *mouse VPS13A* and *C*

EMIKO MIZUNO, MASAYUKI NAKAMURA, AKIRA KUSUMOTO, MIO ICHIBA, YUTAKA KURANO, SHINJI MUROYA, AKIRA SANO

Department of Psychiatry, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

Chorea-acanthocytosis (ChAc) is a hereditary neurodegenerative disorder with autosomal recessive transmission. Clinically, ChAc shows Huntington' s disease-like neuropsychiatric symptoms and erythrocyte acanthocytosis. The mutations of *VPS13A*, encoding a large protein called chorein, cause ChAc. In the human genes, *VPS13B*, *VPS13C*, and *VPS13D* were known as family genes of *VPS13A*. Recently, we identified *mouse VPS13A* (*mVPS13A*) and the exon-intron structures of the gene. In the present study, we identified variable transcripts initiation sites and alternative splicing variants in *mVPS13A* by reverse transcriptase and polymerase chain reaction (RT-PCR) and 5' - and 3' -rapid amplification of cDNA ends (RACE) analyses. Some forms were specific to the brain. Then we detected a similar gene to *mVPS13A* by analysis of mouse EST sequences available in the databases. The structure of this gene was validated by 5' -and 3' -RACE, RT-PCR, and sequencing of fragments covering the whole predicted cDNAs from mouse brain and identified it as *mVPS13C* since this mouse sequence was homologous to *human VPS13C*. The expression patterns of by combining 5' -and 3' -RACE and RT-PCR across mouse tissues demonstrated some brain- and testis-specific bands in *mVPS13A* and *mVPS13C*. Subsequent sequencing analysis showed both genes have brain-specific alternate transcription start sites and alternative splicing variants. These results suggest that the brain-specific pathology of ChAc and a certain disease related to *VPS13C* may be involved in the brain-specific variants.

WS-6-3

Roles of glucose on the AMPK phosphorylation and translation in neurons.

YUTA ISHIZUKA, Hiroyuki Nawa, Nobuyuki Takei

Mol. Neurobiol. Brain Res. Inst. Niigata Univ., Nigata, 951-8585, Japan

Glucose consumption in a brain is considerably higher than other tissues, although a proportion of a brain is very small. However, it is not still uncovered why a brain consumes much glucose. We hypothesized that glucose is not only used as nutrition, but also has any other actions in neurons.

AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) is known as a cellular ""energy sensor", as its activity is sensitively changed by the cellular energy state. AMPK activity is regulated by the AMP/ ATP ratio. An increase in the AMP/ ATP ratio activates AMPK. Glucose is a key factor which controls its activity. In peripheral tissues, the activation of AMPK influences various metabolic pathways, including glucose uptake, glycolysis, and fatty acid oxidation, all of which help to re-establish a normal cellular energy balance. AMPK is also expressed in the neurons of the central nervous system. Recent studies suggest that AMPK may play a certain role in translational control in addition to metabolic actions. We examined the effects of glucose on the total translation and AMPK activation in rat cortical neurons. Glucose-deprivation reduces protein synthesis rate and induces AMPK phosphorylation. It also induces the phosphorylation of eukaryotic elongation factor 2 (eEF2), indicating the reduction of translation elongation rate. We are now analyzing the signaling pathways from glucose to AMPK and eEF2, and crosstalk between growth factors and nutrient stimulations. These results suggest the metabolic stimulation affects the translation efficiency in neurons.

WS-6-4

Abnormal cochlear hair cells were observed in the Vlgr1 mutant mice

HIDESHI YAGI[1,2], HISASHI TOKANO[3], MITSUYO MAEDA[4], TETSUJI TAKABAYASHI[1,5], HIROSHI KIYAMA[4], SHIGEHARU FUJIEDA[5], KEN KITAMURA[3], MAKOTO SATO[1,2]

[1]Division of Cell Biology and Neuroscience, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan, [2]Research and Education Program for Life Science, University of Fukui, Fukui, Japan, [3]Department of Otolaryngology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, [4]Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan, [5]Division of Otorhinolaryngology, Department of Sensory and Locomotor Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

Vlgr1 (Very large G-protein coupled receptor 1) was one of G-protein coupled receptors and approximately 6300 amino acids in length. Mutation of Vlgr1 was a cause of Usher syndrome characterized with deafness and retinitis pigmentosa. We made Vlgr1 knockout mice and studied on their phenotypes. Auditory brainstem response revealed that the Vlgr1 knockout mice suffered from deafness. In order to study the expression of Vlgr1, we also made Vlgr1 EYFP knock-in mice that express EYFP under the control of Vlgr1 promotor. Strong EYFP expression was observed in the inner ear hair cells from embryonic days 14 to early postnatal days in Vlgr1 EYFP knock-in mice. In order to study the localization of Vlgr1 in the hair cells, we then raised anti-Vlgr1 antisera against N-terminal side of Vlgr1 and performed the immunohistochemical analyses. We revealed that the expression of Vlgr1 was localized on the top of inner ear hair cells from embryonic day 18 to postnatal day 8. The morphological abnormalities were observed in the inner ear hair cells of Vlgr1 knockout mice under scanning electron microscopy and transmission electron microscopy from postnatal day 4. The hair cells in the cochlea of Vlgr1 knockout mice were lost from basal turn of cochlea at 6 months old. These results indicated that Vlgr1 was essential for normal development of cochlear hair cells.

WS-6-5

Effects of D-cycloserine on the extracellular contents of D-serine in the rat frontal cortex

TAKAHISA FUJIHIRA, Sotaro Kanematsu, Asami Umino, Sumikazu Ishii, Shigehiro Ogata, Hiroshi Shiraku, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo, Japan

Reduced glutamate neurotransmission via the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor has been considered to be involved in the pathophysiology of various neuropsychiatric disorders including schizophrenia and cerebellar ataxia. Following these ideas, recent clinical studies have indicated that a partial agonist of the NMDA receptor, D-cycloserine, acting at its glycine modulatory site ameliorates the antipsychotic-resistant negative symptoms of schizophrenics or ataxic movements in the patients with spinocerebellar degeneration. To obtain a further insight into the mechanisms of the therapeutic efficacies of D-cycloserine, we investigated the effects of a systemic administration of D-cycloserine on the extracellular contents of an endogenous NMDA co-agonists, D-serine and glycine, in the medial frontal cortex of the rat. An acute intraperitoneal injection of D-cycloserine caused anincrease extracellular concentrations of D-serine, but not glycine, in the medial frontal cortex. These findings suggest that D-cycloserine could selectively increase the tissue and extracellular D-serine contents. This influence would, at least partially, be associated with the facilitating effects of D-cycloserine on the NMDA receptor-mediated transmission in addition to its direct stimulation of the glycine site of the glutamate receptor

WS-6-6

fMRI revealed association of the functional 5HT2A polymorphism with right ventral prefrontal cortex

MICHIO NOMURA[1,2], Hirohito M. Kondo[2], Makio Kashino[2,3]

[1]Department of Psychology, Tokai Women's University, Gifu, Japan, [2]NTT Communication Science Laboratories, NTT Corporation, Atsugi, Japan, [3]Shimojo Implicit Brain Function Project, ERATO, JST, Kawaguchi, Japan

Impulsivity is viewed as an important aspect of risk assessment in a variety of clinical situations such as pathological gambling and many other uncontrollable behaviors which has been suggested to be due to a dysfunction of 5-HT neurotransmission. Past pharmacologic studies appear to support the involvement of functional alteration of neurotransmission occurring due to genetic polymorphisms of 5-HT receptors in the modulation of impulsive behavior. Indeed, several studies have demonstrated associations between 5-HT2A receptor gene polymorphisms (A-1438G in the promoter region) and mental disorders characterized by impulsive behavior, but it is not clear what brain mechanisms are associated with the 5HT2A polymorphism. We investigated a possible role for the serotonergic system in human impulsive behavior by measuring how 5-HT2A receptor gene polymorphism (A-1438G in the promoter region) affects inhibitory motor control-related brain activity in a reward-punishment Go/No-go task using fMRI. Participants were instructed to learn to respond to active stimuli and inhibit their response to passive stimuli both under the reward-only (R) condition and the punishment-only (P) condition. Activation of the striatum was seen in the R condition compared with the P condition and also seen during the Go responses. While during the No-go responses, right ventral prefrontal cortex was activated. This ventral prefrontal cortex activation was relatively higher in participants for GG allele compared with participants for AA allele. Our finding that genetic variations in the 5-HT2A affect inhibitory motor control-related activation patterns in ventral prefrontal cortex provides support for a role of serotonergic neuro-modulation in human impulsive behavior.

Necdin promotes BDNF-dependent differentiation of forebrain GABAergic interneurons

MEGUMI YOSHIHARA, TAKAAKI KUWAJIMA, AKARI HOSOKAWA, KAZUAKI YOSHIKAWA

Laboratory of Regulation of Neuronal Development, Institute for Protein Reseach, Osaka University

Necdin is a potent mitotic suppressor that promotes terminal differentiation of postmitotic neurons. The human necdin gene NDN is maternally imprinted and not expressed in Prader-Willi syndrome, a genomic imprinting-associated neurodevelopmental disorder. Necdin-deficient mice display several phenotypes reminiscent of this syndrome. Using necdin-deficient (paternal Ndn-defective) mice, we have previously demonstrated that endogenous necdin facilitates NGF-dependent survival of sensory neurons via TrkA signalling pathway (Kuwako et al, J. Neurosci. 25; 7090-7099, 2005) and promotes Dlx2-dependent differentiation of GABAergic neurons (Kuwajima et al., J. Neurosci. 2006, in press). However, the role of necdin in neurotrophin-dependent differentiation of central neurons remains unknown. In this study, we investigated whether necdin promotes BDNF-induced differentiation of forebrain GABAergic interneurons. We prepared primary cultures of ganglionic eminences (GE) from wild-type and necdin-deficient mice at E14.5, and cultured them in the presence or absence of BDNF for 4 days. The efficiency of GABAergic interneuron differentiation was evaluated by immunocytochemistry for calretinin. BDNF markedly increased the population of calretinin-positive cells in the GE cultures. In the presence of BDNF, calretinin-positive cells in necdin-deficient GE cultures were significantly smaller in number than those in wild-type controls. There was no significant difference in the number of calretinin-immunopositive neurons between wild-type and necdin-deficient cultures in the absence of BDNF. These results suggest that endogenous necdin promotes BDNF-dependent differentiation of calretinin-containing GABAergic interneurons.

ALS2 is localized to endosomes in cultured hippocampal neurons and implicated in axon elongation

ASAKO OTOMO[1,2], Ryota Kunita[2,4], Kyoko Suzuki-Utsunomiya[1,2], Hikaru Mizumura[2,4], Kyuichirou Onoe[2], Shinji Hadano[2,3,4], Joh-E Ikeda[1,2,3,4,5]

[1]Tokai University Graduate School of Medicine, Kanagawa, Japan, [2]Department of Molecular Neuroscience, The Institute of Medical Sciences, Tokai University, Kanagawa, Japan, [3]Department of Molecular Life Sciences, Tokai University School of Medicine, Kanagawa, Japan, [4]Solution Oriented Research for Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, Saitama, Japan, [5]Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ontario, Canada

The *ALS2* gene was identified as a causative gene for a number of juvenile recessive motor neuron diseases (MNDs), such as ALS2, PLSJ, HSP and IAHSP. It has been postulated that a functional loss of the ALS2 protein (ALS2/Alsin) leads to selective motor neuron degeneration and MNDs. Recently, we have demonstrated that ALS2 acts as a guanine nucleotide exchange factor for small GTPase Rab5 and enhances early endosome fusion through the activation of Rab5. Thus, ALS2 might play an important role in membrane trafficking. However, detailed functions of ALS2 in neurons are still unknown. To gain insights into the function of ALS2 in neurons, we here investigated subcellular localization of ALS2 in primary cultured hippocampal neurons at different stages of development. We also analyzed the effect of the ALS2 expression on axon outgrowth by comparing the length of axon in the *ALS2* deficient, ALS2 overexpressing, and wild type neurons at Stage3. These assay revealed that ALS2 was distributed to cytoplasm and patchy membrane structures in Stage3 neurons. Further, ALS2 was accumulated onto membrane ruffles at growthcone colocalizing with F-actin. In stage5 neurons, ALS2 was localized to endosomes in dendrites and axon, which were partially labeled with Alexa-594 transferrin. The ALS2-positive axonal endosomes were also co-localized with synaptophysin prior to the synapse formation. Notably, at Stage3, although no significant differences in the outgrowth of MAP2-positive dendrites among different genotypes were observed, *ALS2* deficient neurons extended shorter axon than wild type ones, while overprexpression of ALS2 promoted axon growth. Collectively, these findings suggest that ALS2 is implicated in axonal development through endosome fusion and membrane trafficking in neurons.

Effect of edaravone against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity in mouse striatum

TOSHIYUKI KAWASAKI[1], KOTARO ISHIHARA[1], YUKIO AGO[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]

[1]Laboratory of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Division of Experimental Disease Model, The Osaka-Hamamatsu JointResearch Center For Child Mental Development, Graduate School of Medicine,Osaka University, Osaka, Japan

Recurrent administration of high doses of methamphetamine (METH) causes dopaminergic neurotoxicity in the striatum. Although the mechanism underlying METH-induced dopaminergic neurotoxicity is not completely understood, several studies suggest that the neurotoxicity is associated with the generation of nitric oxide and reactive oxygen species. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one, previously called MCI-186) is a potent scavenger of free radicals, and it has a protective effect against acute ischemic stroke injury via scavenging free radicals. In this study, we examined whether edaravone has a protective effect against METH-induced neurotoxicity in ddY mice. Edaravone (0, 1, and 3 mg/kg, 4 times) was injected 30 min before every METH treatment (4 mg/kg, 4 times at 2 h-intervals). Dopamine level and tyrosine hydroxylase immunoreactivity were markedly reduced in the striatum 3 days after METH injection. Pretreatment with edaravone significantly ameliorated METH-induced changes in dopamine level and tyrosine hydroxylase immunoreactivity. We also examined the effect of edaravone on METH-induced lipid peroxidation and peroxynitrite production. METH induced a significant increase in lipid peroxidation product TBARS, which was inhibited by pretreatment with edaravone. An immunohistochemical study showed that nitrotyrosine immunoreactivity, a marker of peroxynitrite production, was markedly increased one day after METH treatment and this effect was prevented by pretreatment with edaravone. These results suggest that the radical scavenger edaravone has a neuroprotective effect against METH-induced oxidative neurotoxicity in the striatum of mice.

Role of the neuropeptide PACAP in cognitive and neuropsychiatric functions

HITOSHI HASHIMOTO[1,2], Norihito Shintani[1], Toshio Matsuda[2,3], Yukio Ago[3], Michiya Kakuda[1,2], Akemichi Baba[1]

[1]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Center For Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Laboratory of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan

PACAP displays pleiotropic activity, including functioning as a neurotransmitter, neuromodulator and neurotrophic factor. To elucidate the functional significance of endogenous PACAP, we generated mice lacking PACAP (PACAP-/-) and showed that they display remarkable behavioral changes, including hyperactivity, increased novelty seeking behavior, and a deficit in sensorimotor gating, measured as deficits in prepulse inhibition. The hyperlocomotion was effectively attenuated by the atypical antipsychotic drug risperidone as well as by the typical antipsychotic drug haloperidol. Interestingly, deficits in prepulse inhibition were completely reversed by risperidone, but haloperidol showed no effect. We further assessed memory functions in PACAP-/- mice using various memory tasks including the object recognition test. Although PACAP-/- mice and their wild-type littermates exhibited a similar memory performance in the object recognition test 1 h after the exploration training, the memory performance of PACAP-/- mice was significantly impaired 6 h after the training, indicating impaired memory retention in PACAP-/- mice. These observations implicate PACAP in cognitive and neuropsychiatric functions, including psychomotor performance, sensorimotor gating, and memory retention.

WS-7-4

Identification and analysis of the *mRev-Erbβ* promoter/enhancer region

Haiyuan Xu[1,2], Yoshihiro Nakajima[3], Masahiko Nomura[1], Masaaki Ikeda[1,2]

[1]Department of Physiology, Saitama Medical School, Moroyama, Japan, [2]Molecular Clock Project, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical School, Hidaka, Japan, [3]Cell Dynamics Research Group, Research Institute for Cell Engineering, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Ikeda, Japan

BMAL1 and CLOCK are the core clock factors that bind to the E-box (CACGTG) in the promoter region of clock genes and clock-controlled genes, such as *Per1* and vasopressin. *Bmal1* oscillates with a peak at midnight. There are two ROR response elements (ROR-RE) in the region upstream from the transcriptional start site of the *Bmal1* gene, and they are responsible for the circadian oscillation of *Bmal1* expression. Using gel shift and luciferase reporter assays, we confirmed that factors belonging to the ROR/Rev-Erb family (RORα Rev-Erbα, and Rev-Erbβ) bind strongly to the two ROR-REs and regulate *Bmal1* transcription. However, the molecular mechanism of the circadian oscillation of *Bmal1* has not been characterized fully. Therefore, this study analyzed the function and transcriptional regulation of the *Rev-Erbβ* gene. First, we cloned about 2100 bp of the *Rev-Erbβ* gene from mouse genomic DNA. We found three E-boxes in the first intron of the gene. A heterodimer of BMAL2 and NPAS2 enhanced *Rev-Erbβ* promoter/enhancer transcriptional activity and deletion of the E-boxes downstream from the first exon remarkably reduced the basal activity and enhancement by BMAL2/NPAS2. These findings demonstrated that BMAL2/NPAS2 enhanced *Rev-Erbβ* transcription via the E-boxes. Real-time monitoring of the reporter activities of the *Rev-Erbβ* promoter showed that the activities oscillated over an approximately 24-hour cycle. These results suggest that there are responsive sequences for the rhythmic expression of *Rev-Erbβ* in the 2100-bp region that we cloned, and that the E-boxes might function as the one of the response elements for the circadian oscillation of the *Rev-Erbβ* gene.

WS-7-5

Imaging of activated microglia in brain injury

HIROMI SUZUKI[1], HIROSHI TOYAMA[2], KENTARO HATANO[3], GEN KUDOH[2], FUMITAKA ITO[2], KENJI ONO[1], TAKASHI KATO[3], KENGO ITO[3], MAKOTO SAWADA[1]

[1]Department of Brain Functions, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Aichi, Japan, [2]Department of Radiology, Fujita-Health University, Aichi, Japan, [3]Department of Brain Science and Molecular Imaging, the National Institute for Longevity Science, Aichi, Japan

Activated microglia cells implicated in regulating and affecting the responses that occur at the site of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, ischemia, brain tumor and brain injury. Within the diseased brain, microglia express a multimeric protein complex termedperipheral benzodiazepine receptor (PBR). The expression of PBR is dependent of the functional state of microglia and is triggered by a wide range of activating stimuli, suggesting the PBR as a generic marker for the detection and measurement of active microglia as well as disease processes in the brain. Therefore, specific radioligands of PBR for positron emission tomography (PET) may provide a sensitive in vivo imaging tool of both microglial activity and neuropathological activity. To evaluate the feasibility of a PBR radioligand for imaging of microglial activity, we investigated [^{11}C]-PK11195, a brain-permeable ligand of PBR, for brain PBR binding in a novel injury model in the central nervous system by a stereotaxic injection of ethanol into rat striatum. [^{11}C]-PK11195 signal on PET was observed significantly higher in injured striatum than healthy site and non-injured control rats. The positive signals of [^{11}C]-PK11195 were disappear by excess PK11195 injection. In immunohistochemical study with Griffonia simplicifolia isolectin B4 and ED1 monoclonal antibody, activated microglia was exclusively observed in the injury. Cellular [^{11}C]-PK11195 binding was investigated with micrglia, astrocytes and neurons and a significant binding was observed in microglia. [^{11}C]-PK11195 binding on microglia increased by LPS activation. Our results indicate a possibility of PBR PET ligands for both in vivo imaging of disease-related microglial and diagnosis of brain diseases.

WS-7-6

Neural stem cell transplantation for psychiatric disease using alcohol exposure model

TOSHIHIRO YOSHINAGA, Wataru Ukai, Takao Ishii, Tomoyuki Imai, Shigeki Kurosawa, Takafumi Ono, Satoshi Saito, Eri Hashimoto, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito

The Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan

The neural stem cell transplantation has been investigated and developed in areas such as injury of CNS, cerebral infarction and Parkinson's disease. Recently, it has been elucidated that cerebral morphologic change is the key mechanism of various clinical conditions of psychiatric disorder. In the previous study, we have reported the relations of deficits of neural network to the psychiatric disorders such as depression and alcoholics. In the present study, we transplanted neural stem cells to adult and fetal alcohol exposure rat model for the purpose of investigating in vivo neural stem cell function change and the possibility of regenerative therapy for psychiatric disorder Adult or fetal chronic alcoholic exposure model was made by administration of ethanol consecutively. We labelled neural stem cells obtained from rat fetal brains in fluorescent dye or [35S]-methionine, and transplanted them by intravenous injection. The each section of brain slices and homogenates were used for analysis in four weeks after transplantation.The transplanted cells administered intravenously were detected in the wide areas of brain including SVZ and DG. The alcohol expososed rat showed the behavioral abnormalities. The numbers of neural stem cells detected in the brains of alcohol exposure group were higher than that in non-alcohol exposure group. These results suggest the possibility of regenerative therapy in psychiatric disorders.

WS-8-1

Difference in mechanisms underlying physical and psychological dependence

MASASHI KATSURA, MASAHIRO SHIBASAKI, SEITARO OHKUMA

Department of Pharmacology, Kawasaki Medical University, Okayama, Japan

We previously reported that the development of physical dependence up-regulate L-type high voltage-gated calcium channel (HVCC) functions with increase in $\alpha 1$ and $\alpha 2/\delta 1$ subunits, and that sustained exposure of neurons to psychostimulants (PS) also increases in L-type HVCC functions without changes in their subunits levels. However, detailed mechanisms underlings the establishment of psychological dependence are unclear. In the present study, difference in mechanisms of functional alterations in L-type HVCCs in physical and psychological dependence were examined using cerebrocortical neurons continuously exposed to drugs of abuse and mouse brains. KCl (30 mM)-stimulated [$^{45}Ca^{2+}$]influx into the neurons increased with increasing the duration of PS exposure and its concentrations. This enhancement was completely abolished by nifedipine and dantrolene. Although the levels of L-type HVCC subunits did not change in PS-treated neurons, [^{3}H]PN200-110 binding increased with decreased Kd value and no changes in Bmax value. Similar changes in the binding parameters and the expression of L-type HVCC subunits were noted in the cerebral cortices as well as limbic forebrains from PS-induced psychological dependent mice. Moreover, PS-induced increase in conditioned place preference was completely abolished by nifedipine and dantrolene. Increase in KCl (30 mM)-stimulated [$^{45}Ca^{2+}$]influx into the neurons and levels of L-type HVCC subunits after sustained exposure to drugs producing physical dependence were not inhibited by dantrolene. These results indicate that up-regulation of L-type HVCCs *via* stimulation of calcium-induced calcium release by ryanodine receptor activations is an essential factor for development of psychological dependence, but not of physical dependence.

WS-8-2

Distinct effects of MDMA and 5-MeO-DIPT on extracellular dopamine and serotonin levels

YOKO HAGINO[1], YUKIO TAKAMATSU[1], HIDEKO YAMAMOTO[1], TATSUNORI IWAMURA[2], ICHIRO SORA[3], KAZUTAKA IKEDA[1]

[1]Div. Psychobiol., Tokyo Inst. Psychiatry, Tokyo, Japan, [2]Gifu Pharmaceutical Univ., Gifu, Japan, [3]Dept. Neuroscience, Tohoku Univ. Sch. Med., Sendai, Japan

MDMA (3,4-methylendioxymethamphetamine) has both stimulatory and hallucinogenic properties which make its psychoactive effects unique and different from those of typical psychostimulant and hallucinogenic agents. 5-MeO-DIPT (5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine) is a synthetic orally active hallucinogenic tryptamine analogue. The present study investigates MDMA and 5-MeO-DIPT on extracellular dopamine (DA) and serotonin (5-HT) levels in the striatum using in vivo microdialysis techniques and mice lacking dopamine and/or serotonin transporter. Subcutaneous (s.c.) injection of MDMA (10mg/kg) significantly increased extracellular DA in wild-type mice, serotonin transporter (SERT) knockout (KO) mice, and dopamine transporter (DAT) KO mice, but not in DAT/SERT double KO mice. The MDMA-induced increase of extracellular DA in SERT-KO mice was significantly less than that in wild-type mice. Extracellular 5-HT was increased by MDMA in wild-type and DAT-KO mice, but not in SERT-KO mice and DAT/SERT double KO mice. There was no significant difference in the MDMA-induced extracellular 5-HT increase between wild-type and DAT-KO mice. By contrast, 5-MeO-DIPT (10mg/kg, s.c.) did not affect extracellular DA levels, and rather decreased extracellular 5-HT levels in wild-type mice. The results suggest that MDMA remarkably increases extracellular 5-HT completely via its action on SERT and increases extracellular DA partly via its action on SERT, while 5-MeO-DIPT induces its psychoactive effects without increases of extracellular DA and 5-HT levels.

WS-8-3

Locomotor activity is associated with the hippocampal mossy fiber synaptic transmission

KATSUNORI KOBAYASHI, YUMIKO IKEDA, HIDENORI SUZUKI

Department of Pharmacology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

The hippocampus has been known to play essential roles in memory formation. Although accumulating evidence suggests involvement of the hippocampus in other brain functions including locomotor regulation and emotional processes, cellular and synaptic bases underlying these functions remain largely unknown. In the present study, we demonstrate that environmental manipulations in mice unveiled the association of locomotor activity with the hippocampal mossy fiber (MF) synaptic transmission. Synaptic potentials were recorded electrophysiologically using hippocampal slices prepared from mice whose behavior had been analyzed. Environmental enrichment induced parallel decreases in open-field locomotor activity and MF synaptic facilitation. Facilitation induced by paired-pulse stimulation at relatively long intervals (200 to 5000 ms) was selectively reduced. Social isolation caused a change in behavior in an elevated plus maze, but neither the open-field activity nor the MF synaptic transmission was significantly altered. Effects of dopamine, a neurotransmitter essential for locomotor regulation, on the MF synapse were also examined using these mice. Environmental manipulations did not cause significant changes in potentiation of the MF synaptic transmission induced by dopamine. However, analysis of behavioral and electrophysiological results in individual subjects revealed that locomotor activity is negatively correlated with magnitude of the dopamine-induced potentiation. These results suggest that the MF synapse plays important roles in the regulation of locomotor activity. We propose that the MF synapse can serve as the synaptic model for locomotor regulation, with potential importance for investigation of the pathophysiology of psychiatric diseases using animal models.

WS-8-4

Cognitive impairment induced by MDMA (Ecstasy) involves cannabinoid CB1 receptors

YOKO NAWATA[1], TAKATO HIRANITA[1,2], KIYOYUKI KITAICHI[1], TSUNEYUKI YAMAMOTO[1]

[1]Department of Pharmacology, the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University, Sasebo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

(±)-3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) is a synthetic analog of methamphetamine (MAP), and its abuse is becoming a serious issue worldwide. Clinical findings suggest that its protracted withdrawal syndrome includes such psychiatric disorders as panic attack, insomnia and anxiety, as well as memory impairment. Recently, we have reported that cannabinoid CB1 receptors (CB1Rs) are involved in the expression of the withdrawal syndrome of morphine and MAP-seeking behavior. Judging from these findings, it is suggested that the cannabinod system may be activated upon withdrawal from various types of dependence-producing agents. In this study, we examined whether chronic MDMA induces cognitive impairment upon withdrawal in mice, and the involvement of the cannabinoid system with CB1R knockout [CB1 (-/-)] mice. Mice were administered MDMA 10 mg/kg, i.p., once daily for 7 days, followed by a 7-day withdrawal period with a novel object recognition test conducted on days 1 and 7. MDMA-treated mice showed significant impairment of task performance on both days during the withdrawal period, however, when MDMA was co-administered with a CB1R antagonist, AM251, cognitive impairment was not seen on withdrawal day 7. Furthermore, a single administration of AM251 during the withdrawal period significantly attenuated impairment. Although there was no difference between saline-treated wild-type (+/+) and CB1 (-/-) mice in the object recognition task performance, withdrawal from MDMA did not induce any cognitive impairment in CB1 (-/-) mice.

In summary, this study showed that repeated MDMA induced cognitive impairment upon withdrawal via the activation of CB1Rs. The finding suggests the possibility that a CB1R antagonist may serve as therapy for MDMA withdrawal syndrome.

WS-8-5

Inhibition of drug-seeking by a CB1 receptor antagonist via the activation of nicotinic transmission

TAKATO HIRANITA[1], YOKO NAWATA[2], KIYOYUKI KITAICHI[2], TSUNEYUKI YAMAMOTO[2]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [2]Department of Pharmacology, the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki International University, Sasebo, Japan

We have previously reported that methamphetamine (MAP)-seeking behavior is related to cannabinoid CB1 receptors (CB1Rs) and nicotine acetylcholinergic receptors (nAChRs). Recently, the inhibitory regulation of ACh release by CB1Rs was demonstrated in the prelimbic cortex (PC), one of the brain reward systems. Considering these findings, it is suggested that the mechanism underlying the appearance of MAP-seeking behavior may involve interactions between CB1Rs and nAChRs in the PC. Thus, in this study, we clarified the interrelation between CB1Rs and nAChRs in the PC concerning the reinstatement of MAP-seeking behavior. Rats were trained to self-administer MAP (0.02 mg/0.1 ml/infusion) in response to a light and tone (MAP-associated cues) under an FR-1 schedule in a daily session for 10 days. Then, withdrawal sessions under saline infusion without cues were conducted daily for 5 days. On day 6 of withdrawal, MAP-seeing behavior under saline infusion was induced by re-exposure to the MAP-associated cues. MAP-seeking behavior was blocked by intra-PC injection of AM251, a CB1R antagonist (10-32 microg/side). On the other hand, intra-PC injection of HU210, a CB1R agonist (3.2-10 microg/side), reinstated MAP-seeking behavior. Furthermore, the attenuation of MAP-seeking behavior by AM251 (32 microg/side) was blocked by intra-PC injection of mecamylamine, a nicotinic antagonist (1.0-3.2 microg/side), but not scopolamine, a muscarinic antagonist (1.0-3.2 microg/side). In summary, our results suggest that CB1Rs in the PC play a facilitatory role in MAP-seeking behavior through the inhibition of nicotinic acetylcholinergic neuronal transmission.

WS-8-6

Studies on drug dependence (Rept. 423): Activation of β-endorphin-containing neuron by chronic pain

KEIICHI NIIKURA, Minoru Narita, Michiko Narita, Tsutomu Suzuki

Dept. Toxicol., Hoshi Univ. Sch. Pharm. Pharmaceut. Sci., Tokyo, Japan

The present study was undertaken to investigate the mechanism of the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state. Here, we found that the suppression of the μ agonist-induced place preference in ligated rat was reversed by pre-microinjection of a specific antibody to β-endorphin into the ventral tegmental area (VTA). After sciatic nerve ligation, the β-endorphin-immunoreactivity was decreased, whereas an excitatory neuronal maker ΔfosB-like immunoreactivity was increased in the arcuate nucleus (ARC) following sciatic nerve ligation. Furthermore, the subpopulations of β-endorphin- positive cells were co-labeled with ΔfosB in the ARC. Microinjection of the antrograde tracer fluoro-ruby (FR) into the ARC, axons that were antrogradely-labeled from the ARC were seen throughout the VTA. Moreover, iontophoretic deposits of the retrograde tracer fluoro-gold (FG) into the ARC revealed a number of retrogradely-labeled cells in the spinal cord. These results suggest that noxious stimuli were transmitted from the spinal cord to the VTA through the ARC. Under a neurophatic pain like state, β-endorphin-containing neuron in the ARC can be continuously activated and β-endorphin could be released, resulting in the long-lasting down-regulation of μ-opioid-receptors in the VTA. This phenomenon could lead to the suppression of the morphine-induced rewarding effect under a neuropathic pain-like state.

WS-9-1

Dopamine D1 receptor/ERK1/2 activation regulates long-term retention of recognition memory in mice

TAKU NAGAI[1,2,3], NORITAKA NAKAMICHI[1], KANA KOBAYASHI[1], YUKIO ITOH[1], TOSHITAKA NABESHIMA[3], KAZUHIRO TAKUMA[1], KIYOFUMI YAMADA[1]

[1]Lab Neuropsychopharmacol, Grad Sch Nat Sci Tech, Kanazawa Univ, Kanazawa, Japan, [2]Cent Res Lab Animals Med Res Eng, Nagoya Univ Grad Sch Med, Nagoya, Japan, [3]Dept Neuropsychopharmacol Hosp Pharm, Nagoya Univ Grad Sch Med, Nagoya, Japan

Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), a member of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family, has been implicated in learning and memory. It is also well known that dopaminergic system in the prefrontal cortex (PFC) plays a role in memory processes. However, it remains to be determined how dopaminergic system and ERK1/2 pathway contribute to cognitive function in the PFC. We demonstrate in a novel object recognition test that dopamine D1 receptors regulate protein synthesis-dependent recognition memory via ERK1/2 phosphorylation in the PFC of mice. ERK1/2 phosphorylation was increased in the PFC immediately after exposure to novel objects in the training session of the novel object recognition test, and returned to control level 30 min later. MAPK kinase inhibitor SL327 dose-dependently impaired long-term recognition memory 24 h after the training although short-term memory tested 1 h after the training was not affected by the treatment. Dopamine D1 receptor agonist SKF38393 increased ERK1/2 phosphorylation in vivo in the PFC and in vitro in primary cultured cortical neurons. Microinjection of dopamine D1 antagonist SCH23390 into the PFC impaired the long-term recognition memory without affecting short-term memory whereas D2 receptor antagonist raclopride had no effect. Furthermore, microinjection of protein synthesis inhibitor anisomycin into the PFC impaired the long-term, but not short-term, recognition memory. These results suggest that ERK1/2 activation following dopamine D1 receptor stimulation is necessary for the protein synthesis-dependent long-term retention of recognition memory in the PFC.

WS-9-2

Hippocampus-dependent mechanisms of impairment of memory function in junctophilin deficient mice

SHIGEKI MORIGUCHI[1], Miyuki Nishi[2], Hiromu Yawo[3], Hiroshi Takeshima[2], Kohji Fukunaga[1]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan, [2]Department of Biological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan, [3]Department of Developmental Biology and Neuroscience, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan

Junctophilins (JPs) expressed in the endoplasmic/sarcoplasmic reticulum (ER/SR) interacts with the plasma membrane, thereby constructing junctional membrane complexes (JMC). We here report that mutant (JP-DKO) mice lacking neural JPs subtypes exhibit an irregular hindlimb reflex and impaired memory. To difine neural mechanisms of memory deficit in DKO mice, we analyzed hippocampal pyramidal neurons by whole-cell patch clamp recording. In wild-type mice, an obvious afterhyperpolarization (AHP) was observed and its AHP was totally blocked by apamin, a small condactance Ca^{2+}-activated K^+ channel (SK channel) blocker. By contrast, AHP was completely absent in the JP-DKO mice and was insensitive to apamin treatment. The ER Ca^{2+} release through ryanodine receptors (RyRs) triggered by glutamate receptor-mediated Ca^{2+} influx, is likely essential for the activation of SK channels toward AHP generation in the hippocampal neurons. Therefore, JP-mediated JMC formation likely accounts for neural excitability through AHP generation thereby regulating memory function in the hippocampus.

WS-9-3

Regulation of Notch signaling by presenilin/γ-secretase

Shinji Tagami, Masayasu Okochi, Akio Fukumori, Jiang Jingwei, Kouji Mori, Kanta Yanagida, Taisuke Nakayama, Akiko Ikuta, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Takafumi Oguri, Kouhei Nishitomi, Naohiro Ito, Masatoshi Takeda

Department of Psychiatry and Behavioral Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Notch proteins are transmembrane receptors required for a variety of signaling events throughout development as well as in adulthood. Upon binding of ligands, Notch receptors undergo ectodomain shedding (S2 cleavage). The resultant C-terminal product, NEXT (Notch extracellular truncation), undergoes intramembraneous proteolysis by presenilin (PS)/γ-secretase at least at two sites (" dual cleavage "), releasing NICD (by S3 cleavage), an important transcriptional factor to cytosol and Notch Aβ-like peptides extracellularly (by S4 cleavage). This canonical Notch pathway is known as regulated intramembraneous proteolysis. βAPP is another substrate for PS/γ-secretase, which also undergoes dual cleavage. Although it is well known that γ and ε-cleavages in βAPP and S4 cleavage in Notch-1 have some diversity, whether S3 cleavage exhibit diversity or not has not been studied. In this study, we will show that S3 cleavage has also diversity and how the cleavage variety affects Notch signaling.

WS-9-4

Involvement of terleukin-18 in elevation of susceptibility to acute stress response.

KENSEI NISHIDA[1], ATSUO SEKIYAMA[1,3], Seiko Yamaguchi[1,4], Yuta Yamamoto[1], Kaori Kawai[1], Tomoko Kawai[1], Shigetada Kondo[1], Haruki Okamura[2], Kazuhito Rokutan[1]

[1]Dept. for Stress Science, Inst. for Healthbiosciences, Univ. of Tokushima Graduate School of Medicine. Tokushima, Japan, [2]Dept. for Host Defenses, Inst. for Advanced Medical Sciences, Hyogo Collage of Medicine, Hyogo, Japan, [3]Dept. for Neuropsychiatry, Esaka Hospital, [4]Oral and Maxillofacial Prothodontics, Univ. of Tokushima, Graduate School of Dentistry

Psychological stress is known to impact on health, however, the pathway by which stress affects host defense is not well clarified. To reveal mechanisms for host response to stress, cytokines levels in plasma were investigated in mice exposed to territorial stress and immobilization stress. Immobilization stress was performed by restraining mice in plastic tube for 1, 2, or 4 hours, and territorial stress by housing mouse one per cage for days. A part of mice were territorially stressed and then immobilization stressed. Immobilization stress induced secretion of IL-18 from the adrenal gland into circulating blood. Plasma IL-6 levels were also up-regulated, but were suppressed in IL-18-deficient mice, indicating that immobilization stress induces IL-6 in plasma in an IL-18-dependent manner. Stress-related elevation of plasma IL-18 levels was not induced in caspase-1-deficient mice, showing that IL-18 levels after stress are regulated by caspase-1 in the adrenal gland.On the other hand, territorial stress did not up-regulate plasma IL-18 levels. However, after territorial stress, IL-18 levels in plasma were elevated more rapidly and severely by immobilization than in control. In territorial-stressed mice, it is found that protein levels of IL-18 precursor, caspase-1 precursor, and activated form of caspase-1 were up-regulated in the adrenal gland. These results indicated that territorial pre-conditioning induces activated form of caspase-1 as well as its precursor in the adrenal gland, resulting in augmented processing of IL-18 when exposed to immobilization stress. It is shown that territorial stress elevates susceptibility to stress-related plasma cytokines accumulation via the IL-18 secreting pathway in the adrenal gland.

WS-9-5

Effects of chronic stress and estrogen on contextual fear conditioning in ovariectomized mice.

YUKIKO HIMENO[1], KAZUHIRO TAKUMA[1], YUKI HOSHINA[1], SAWAKO ARAI[1], TAKU NAGAI[1], HIROYUKI MIZOGUCHI[1], KOJI KOIKE[2], MASAKI INOUE[2], KIYOFUMI YAMADA[1]

[1]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Division of Life Sciences, Graduate School of Natural Science & Technology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan, [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

Several lines of evidence suggest that the hormonal changes after menopause may play a pivotal role in the incidence of cognitive dysfunction. We have recently found that chronic restraint stress causes cognitive impairment in ovariectomized (OVX) rats and that estrogen replacement prevents the stress-induced memory loss. In this study, to establish a mouse model of menopausal memory impairment, we examined the chronic stress and estrogen replacement on conditioned fear performance in OVX mice. Female ICR mice were randomly divided into two groups: OVX and sham-operated groups. Two weeks after the operation, the mice of each group were further assigned to a daily restraint stress (21 days, 6 h/day) or non-stress group. Following the stress period, all mice were trained by the pairing of an auditory conditioned stimulus and a footshock unconditioned stimulus and tested 24 h later for context- and tone-dependent freezing. Sham-operated stress group exhibited significantly impaired context-dependent freezing. OVX-stress group exhibited impaired tone-dependent freezing in addition to more deteriorated context-dependent freezing than that in sham-operated stress group, although OVX itself did not affect the fear conditioning. Based on these findings, we also examined the effect of estrogen replacement on the stress-induced impairment of fear conditioning in OVX mice. Subcutaneous administration of 17βestradiol (3 μg/day/body) for 5 weeks after OVX suppressed the stress-induced impairment of context- and tone-dependent freezing in OVX mice. These data suggest that this mouse model, as well as rat model, is useful to study the mechanisms underlying menopausal memory impairment and to evaluate novel therapy in postmenopausal women.

Antidepressants increase GDNF production through CREB activated by ERK in rat C6 glioma cells.

KAZUE HISAOKA[1], MAMI TSUCHIOKA[1,3], NATSUKO MAEDA[1], MINORU TAKEBAYASHI[1,2]

[1]Institute of Clinical Research, National Hospital Organization (NHO) Kure Medical Center, Kure, Japan, [2]Department of Psychiatry, NHO Kure Medical Center, Kure, Japan, [3]Department of Pharmacology, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Recent postmortem and imaging studies provide evidence for glial reduction in different brain areas in mood disorders. We previously reported that total glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) levels in whole blood in remitted patients with mood disorders were significantly lower than those in healthy control subjects (Takebayashi et al 2005), and sub-chronic treatment with amitriptyline, a tricyclic antidepressant, significantly increased both of GDNF mRNA and GDNF release through a ERK pathway in C6 glioma cells (Hisaoka et al 2001). Thus, modulation of GDNF might be involved in therapeutic action of antidepressants. Recently, it is demonstrated that CREB plays a key role in transcriptional regulation of GDNF expression. Here, we found that acute treatment (ten minutes) with amitriptyline increased phosphorylation of CREB in C6 cells. The amitriptyline-induced CREB phosphorylation reached at maximum level within ten minutes, and sustained phosphorylation was observed after 48 h treatment. However, total level of CREB was not up-regulated after 48 h by amitriptyline treatment. The acute CREB phosphorylation by amitriptyline was in dose-dependent manner with 8.2 μM of EC_{50}. Furthermore, different classes of antidepressants (mianserin and paroxetine) increased acute CREB phosphorylation, but haloperidol and diazepam did not. The amitriptyline-induced CREB phosphorylation was completely inhibited by genistein (protein tyrosine kinase inhibitor) and U0126 (MEK inhibitor), but not PD169316 (P38 MAPK inhibitor) or H89 (protein kinase A inhibitor). Taken together with our results, antidepressants acutely activate PTK/ERK/CREB signaling without any up-regulation of CREB, which may contribute to the production of GDNF.

抄録

一般演題（口演・ポスター）

O-001

Formation of CaMKII clusters in postsynaptic lipid raft and possible link to postsynaptic density

TATSUO SUZUKI[1], Feng Du[1], Fuminori Saitoh[1,2], Shoko Miyazawa[1], Qing-Bao Tian[1]

[1]Dept Neuroplasticity, Shinshu Univ Grad Sch Med, [2]Natl Inst Neurosci, Natl Ctr Neurol & Psych, Tokyo, Japan

CaMKII plays an important role in the neuronal transmission and its regulation in and around the postsynaptic density (PSD). CaMKII in the postsynaptic sites is localized as a PSD-anchored or a cytoplasmic form. CaMKII in the two sites is interchangeable by its translocation. Translocation and targeting of this kinase to appropriate subcellular compartments are crucial for its physiological function. We have previously suggested that postsynaptic CaMKII is also localized in lipid raft (Mol Brain Res., 2001, 89: 20-28). In this report, we proved lipid raft-localization of CaMKII by detergent-treatment and successive sucrose floatation assay and by cholesterol depletion from membrane. We also investigated the mechanism and properties of CaMKII targeting to lipid raft and its clustering. CaMKII targeted to lipid raft possibly through protein-protein interaction and whole molecular structure was also necessary for its efficient targeting to lipid raft. Our data suggested that CaMKII clusters were formed in lipid raft. We discuss about roles of postsynaptic lipid raft and relationship between postsynaptic lipid raft and PSD.

O-002

Improvement on spinal cord injury by oral administration of withanoside IV

NATSUKI NAKAYAMA, CHIHIRO TOHDA, TAKAKO YOKOZAWA

Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

Spinal cord injury (SCI) causes damage to ascending and descending fiber tracts and a loss of neurons and oligodendrocytes at around the lesion site. Reconstruction of neuronal connections may be truly required for the therapy of injured spinal cord. The present study aimed to identify possible medications for SCI that can stimulate axonal growth, enhance myelination and assist recovery of locomotive functions. Withanoside IV was isolated from Ashwagandha (root of *Withania somnifera* Dunal), an Ayurvedic tonic medicine, and showed in our previous study anti-dementia activity after oral administration in Alzheimer's disease model mice. Contusive injury was produced by repeated weight-drop in male 6-week-old ddY mice. Withanoside IV (1 or 10 μmol/kg/day) or vehicle was administrated orally once daily, from 1 h after SCI on Day 0 until Day 20. Treatment with withanoside IV (10 μmol/kg/day) significantly improved hindlimb functions which were evaluated using Basso, Beattie, Bresnahan locomotion scale and counts of rearing behaviors. At 21 days after SCI, spinal cord tissues were removed and immunostained for markers of axons, myelins, and astrocytes. In the spinal cord after SCI, axonal filaments were crushed in white matter, and central nervous system (CNS) myelin was reduced. In mice treated withanoside IV (10 μmol/kg/day), axonal regrowth and increased peripheral nervous system (PNS) myelin levels were enhanced. Loss of CNS myelin and increased reactive gliosis were unchanged by withanoside IV. These results suggest that oral administration of withanoside IV may ameliorate locomotor functions by facilitating both axonal regrowth and increases in PNS myelin.

O-003

Molecular interaction of Caspr2 intracellular domain analyzed by Yeast Two-Hybrid system

YASUO TAKEDA, TOSHITAKA FUTAGAWA, SHIGERU OISO, TAKEHIKO MIURA, KATSUSHI YAMADA

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Contactin-associated protein (Caspr1, also known as Paranodin) was at first identified in mammals as a member of the neurexin superfamily and localized at the paranodal regions of both central and peripheral myelins. Caspr1 is known as a key molecule to form septate-like junctions at paranodes between axons and myelinating glial cells. On the other hand, Caspr2, one of five members of Caspr family so far identified in mammals, has been reported to be localized at the jaxtaparanodes that is different from Caspr1 localization and is suggested to function for sorting and clustering of shaker type potassium channels to the jaxtaparanodes. However, the detailed distribution and functions of Caspr2 in brain has not been well characterized yet. To better understand characteristics of Caspr2 on the formation and function of brain, we generated specific antiserum against to rat Caspr2 extracellular part and determined the detailed distribution of Caspr2. We also tried to find a key molecule that functionally associates with the intracellular region of Caspr2 by using Yeast Two-Hybrid system. Caspr2 predominantly distributed in the nuclei of neocortex, thalamus, hypothalamus, CA3 and dentate gyrus of hippocampus. We have screened 7.0 x 106 clones derived from adult human brain cDNA library and positively obtained 78 clones, including 54 identified genes and 24 unknown genes. Among 54 identified genes, 15 clones were partially overlapped and encoded for carboxypeptidase E gene. We also found 'Proteins associate with Lin-7 splice variant (Pals2)' that contains a PDZ domain in its structure. The positively found other molecules were also interesting. We next performed a GST-pull down analysis, and then certified direct interactions of Caspr2 with CPE and Pals2.

O-004

The unique and overlapping roles of Rb family proteins during mouse retinal development

ITSUKI AJIOKA[1], BRETT A. SCHWEERS[1], DIANNA JOHNSON[2], MICHAEL A. DYER[1]

[1]Department of Developmental Neurobiology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, U.S.A., [2]Department of Ophthalmology, University of Tennessee, Memphis, TN, U.S.A.

The Rb family proteins (Rb, p107, p130) regulate proliferation and terminal differentiation during development. We have previously found that Rb is required for rod photoreceptor development during mouse retinal development. Importantly, the role of Rb in regulating rod development is distinct from its role in regulating retinal progenitor cell proliferation. p107 and p130 cannot take the place of Rb in rod development. However, they can play compensatory or redundant roles in regulating retinal progenitor cell proliferation. For example, compensation by p107 in retinal progenitor cells prevents retinoblastoma in mice. In this study, we sought to further elucidate the unique and overlapping roles of the individual Rb family members by generating mice with single Rb, p107 or p130 alleles in the developing retina. We found that the single allele of Rb was sufficient for rod development and the haploinsufficiency of p107 or p130 to regulate differentiated horizontal cell proliferation, suggesting that the Rb family proteins play unique roles during mouse retinal development.

O-005

ADHD-like behavior, synaptic loss and hypoplasia of myelinated axons by PI3 kinase deficiency

CHIHIRO TOHDA[1], RUIKO NAKANISHI[1], TAKAKO YOKOZAWA[1], MAKOTO KADOWAKI[2]

[1]Division of Biofunctional Evaluation, Research Center for Ethnomedicine, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan, [2]Division of Gastrointestinal Pathophysiology, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

We aimed to clarify that phosphoinositide-3 kinase (PI3K) regulated axonal formation *in vivo*, and related to some behaviors.In the open field test, knockout mice lacking the p85α regulatory subunit of PI3K ($PI3K^{-/-}$ mice) showed high moving velocity compared with wild ones.In the hole seeking test, total numbers of head dipping into holes was few in $PI3K^{-/-}$ mice although mobility and frequency of moving to the next hole were high in $PI3K^{-/-}$ mice compared with wild ones.In the water maze test, working spatial memory was significantly impaired in $PI3K^{-/-}$ mice.In addition, $PI3K^{-/-}$ mice didn't try to swim actively, and showed fidgety behavior during the test although the mice could reach the goal quickly in case of a visible platform.These behaviors (hyperactivity, deficits of sustained attention and working memory, and decline of motivation to achieve to the goal under unfavorable situation) were similar to those seen in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).Immunohistochemistry showed that PI3K activity was high in myelinated axons, especially in the striatum of wild-type mice, but was significantly lower in the striatum, cerebral cortex and the hippocampal CA3 of $PI3K^{-/-}$ mice.Inhibition of axonal formation was observed only in the striatum and cerebral cortex of $PI3K^{-/-}$ mice.In these two regions, myelination level was comparatively high in the wild-type mice compared to $PI3K^{-/-}$ mice.In contrast, synaptic density was clearly decreased in the striatum, cerebral cortex and hippocampus of $PI3K^{-/-}$ mice.The present results suggest that PI3K plays a role in synaptogenesis and generation of myelinated axons in the brain, and those deficiencies in PI3K activity result in abnormalities relating including attention, motivation and memory.

O-006

Necessity of ACM and cell-cell communication for effective neural differentiation of mouse ES cells

MASAHIRO OTSU[1], TOMOAKI SAI[1,2], MOTOHIRO HARADA[3], TOMOKO MOMOKI-SOGA[1], TAKASHI NAKAYAMA[4], YUTAKA SUZUKI[5], YASUSHI KONDO[5], HISATAKA KASAI[6], NOBUO INOUE[1]

[1]Lab. Regener. Neurosci., Tokyo Metropol.Univ. Fac. Health Sci. Tokyo, Japan, [2]Dept. Orthop. Surg.,Jikei Univ. Sch. Med., [3]Sch. of Sci. and Eng.,Aoyama Gakuin Univ., [4]Dept. Biochem.,Yokohama City Univ. Sch. Med., [5]Adv. Med. Res. Lab., Tanabe Seiyaku Co. LTD, [6]Dept. Appl. Chem., Kogakuin Univ.

Embryonic stem (ES) cells can be maintained as pluripotent stem cells in culture and differentiate into all embryonic cell types. We previously developed a simple method, the Neural Stem Sphere (NSS) method that induces unidirectional differentiation of ES cells into neurons via neuroectodermal cells and neural stem cells (Neurosci. Res., 46, 241-249, 2003). In the first stage of the method, cultured in astrocyte-conditioned medium (ACM) under free-floating conditions, colonies of ES cells give rise to NSSs that mainly consist of neural stem cells. In the second stage, culturing the NSSs on an adhesive substrate in ACM promotes neurogenesis, but not gliogenesis. Here, we analyzed formation of cell spheres under various culture conditions and gene expression of the spheres, in order to reveal mechanisms of the neural differentiation during the first stage. Quantitative real-time RT-PCR analysis demonstrated that gene expression of Sox1 and Nestin was up-regulated in the stage and high in the NSSs formed in the original method at day 4, and that of Oct-4 was down-regulated and greatly weak. However, that of Brachyury, GATA4 or Cytokeratin-17 was low and did not significantly increase. In comparison with the NSSs formed in the original method, the spheres obtained from dissociated ES cells in ACM or from colonies of ES cells in different medium not containing ACM were structurally irregular and the expression of Oct-4 was relatively high and that of Nestin was low in them. These results suggest that ACM and cell-cell communication are necessary for efficient instruction from ES cells into neurons by NSS method. This work was partly supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from JSPS and Selective Research Fund of Tokyo Metropolitan University.

O-007

A novel mechanism that controls radial migration by sensing membrane phosphoinositides

Makoto Sato[1,2], Tetsuji Takabayashi[1,3], Masayuki Okamoto[1,3], Rahman Tariqur[1], Hideshi Yagi[1,2], Malik Fawzia[1], Shigeharu Fujieda[2,3], Takashi Nagano[1]

[1]Div. Cell Biol. Neurosci., Dept. Morphol. Physiol. Sci., Facul. Med. Sci., Univ. Fukui, [2]Research and Education Program for Life Science, University of Fukui, Fukui, Japan, [3]Division of Otolaryngology, Department of Locomotor and Sensory Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, Japan

Most excitatory neurons are supplied and arranged through radial migration in the developing neocortex. Since neurons show global morphological changes and complicated behavior during the migration, precise regulation of cell shape and polarity is essential for appropriate neocortical formation and its proper function. Filamin A, an actin-binding molecule indispensable for cell motility, determines migrating cell behavior as well as migration starts. However, molecular machinery that critically regulates migration, probably through Filamin A, is unknown. We found a novel molecular mechanism, in which Filamin A is involved, that regulates this process depending on the membranous phosphoinositides, probably on the phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphates. Knockdown of this molecular system resulted in decrease in lamellipodium formation in COS-7 cells, and arrest of almost all radially migrating cells in the developing neocortex.

O-008

The analysis of Musashi2 function after peripheral nerve injury

RIKA OHKUMA[1], Shinsuke SHIBATA[1], Hirotaka J OKANO[1], Takehiko TAKAGI[2], Yoshiaki TOYAMA[2], Hideyuki OKANO[1,3]

[1]Department of Physiology, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Department of Orthopedic surgery, Keio University, School of Medicine, Tokyo, Japan, [3]Solution Oriented Research for Science and Technology (SORST), Japan Science and Technology Agency (JST), Saitama, Japan

RNA-binding protein Musashi (Msi) was reported in Drosophila which required for asymmetric cell divisions of sensory organ precursor cells. Mammalian Musashi family proteins are highly expressed in neural stem/progenitor cells and regulate the expression of their targets post-transcriptionally. Musashi2 (Msi2) is one of the mouse Musashi family proteins and expressed in various tissues. We recently developed Msi2 -/- mice and found that they show growth retardation and sensory and motor dysfunction, with poor neural fiber connection between dorsal root ganglion (DRG) and spinal cord. We also identified that one of Msi2 targets, pleiotrophin(Ptn), whose expression is controlled by Msi2 by binding to the mRNA of Ptn 3' untranslated resion.
Ptn is a heparin-binding growth associated molecule (HB-GAM) which is known to promote neurite extension, and a previous report shows that Ptn is sharply increased in the peripheral nerve after injury.
These data suggest Msi2 and Ptn may have important roles at the regenerative process of injured peripheral nerve. Then we analyze the expression pattern of Msi2 and its targets after peripheral nerve injured model mice. We also evaluate the functional recovery of motor and sensory nerves with Msi2 -/- mice. Our results indicate the important roles of Msi2 and Ptn in nerve regeneration after peripheral nerve injury.

O-009

A molecular basis of transition from proliferating neural precursor cells to differentiating neurons

TETSUSHI KAGAWA, TAKESHI SHIMIZU, TOSHIHIRO INOUE, YUTAKA YOSHINAGA, TETSUYA TAGA

Institute of Molecular Embryology and Genetics

Fibroblast growth factor 2 (FGF2) simultaneously promotes proliferation of neural precursors and inhibits their differentiation, providing important clues to understanding the molecular switches between proliferation and differentiation. Last year, we reported that FGF2 signaling through phosphatidilinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway inactivated glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) and caused accumulation of stabilized β-catenin, which acts as a transcriptional co-activator of LEF/TCFs. This signal activation induced the expression of Cyclin D1, a cell-cycle checkpoint regulator, and increased proliferative cell population. Current study newly demonstrates that the stabilized β-catenin can form another molecular complex with Notch1 intracellular domain (N1IC) and potentiate the promoter activities of hes1 and hes5 genes, which repress neuronal differentiation. The hes5 promoter with mutated RBP-Jκ-binding site showed no response to FGF2 signal activation, suggesting that β-catenin participates in the RBP-Jκ/N1IC-mediated transcription. These views were supported by a high binding capability of β-catenin/N1IC complex for transcriptional co-activators p300 and P/CAF. Lastly, neural precursor cells expressing a dominant-active GSK3β failed to form secondary neurospheres even in the presence of FGF2, and showed premature differentiation into neurons. Taken together, inactivation of GSK3β and following accumulation of β-catenin manages two distinct transcriptional machineries involved in proliferation and differentiation of neural precursor cells.

O-010

Function of Galectin in proliferation of adult neural stem cells

MASANORI SAKAGUCHI[1], Yoichi Imaizumi[1,2], Jyunichi Yamane[1,3], Tetsuro Shingo[4], Satoru Ishibashi[5], Ko Hayama[6], Eiji Miyoshi[7], Jyun Hirabayashi[6], Toshihiko Kuroiwa[5], Hidehiro Mizusawa[5], Nozomu Nishi[8], Masaya Nakamura[3], Francoise Poirier[9], Hisashi Narimatsu[10], Naoyuki Taniguchi[7], Kazunobu Sawamoto[1,2], Hideyuki Okano[1]

[1]Department of Physiology, Keio University, Tokyo, Japan, [2]Bridgestone Laboratory of Developmental and Regenerative Neurobiology, Keio University, Tokyo, Japan, [3]Department of Orthopedic Surgery, Keio University, Tokyo, Japan, [4]Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine & Dentistry, Okayama, Japan, [5]Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, [6]Glycostructure Analysis Team, Research Center for Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan , [7]Department of Biochemistry, Osaka University, Osaka, Japan , [8]Department of Endocrinology, Kagawa University, Kagawa, Japan , [9]Institut Jacques Monod, UMR CNRS 7592, Universities Paris 6 and Paris 7, Paris, France, [10]Glycogene Function Team, Research Center for Glycoscience, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Ibaraki, Japan

Neural Stem cells (NSCs) reside in the adult mammalian brain and generate functional neurons throughout life. Elucidating mechanisms of adult neurogenesis will not only shed light on the basic principles of adult plasticity, but also lead to develop strategies for cell replacement therapy after injury or degenerative neurological diseases. Recently, we reported that Galectin-1 is expressed in the adult NSCs and promotes their proliferation (Sakaguchi et al., PNAS, 2006). Here, we showed that Galectin-1 is expressed in reactive astrocytes and contributes to functional recovery after brain ischemia. Furthermore, we studied the possible counter receptors of Galectin-1 and their roles in adult neurogenesis. These data suggest that carbohydrate-structures play crucial roles in adult neurogenesis and CNS regeneration.

O-011

Unidirectional neural differentiation from monkey embryonic stem cells by Neural Stem Sphere method

TOMOAKI SAI[1,2], MASAHIRO OTSU[1], MOTOHIRO HARADA[1], TOMOKO MOMOKI-SOGA[1], TAKASHI NAKAYAMA[3], YUTAKA SUZUKI[4], YASUSHI KONDO[4], HISATAKA KASAI[1,5], KEISHI MARUMO[2], NOBUO INOUE[1]

[1]Laboratory of Regenerative Neurosciences, Tokyo Metropolitan University Faculty of Health Sciences, Tokyo, Japan, [2]Department of Orthopaedic Surgery, The Jikei University School of Medicine, [3]Department of Biochemistry, Yokohama City University School of Medicine, [4]Advanced Medical Research Laboratories, Tanabe Seiyaku Co. LTD, [5]Department of Applied Chemistry, Kogakuin University

Cynomolgus monkey embryonic stem (ES) cell-derived neural cells can be efficiently produced by Neural Stem Sphere (NSS) method (Neurosci. Res., 46, 241-249, 2003). In the first stage of the method, the NSS is formed from a colony of ES cells by culture in astrocyte-conditioned medium under free-floating conditions. We have also demonstrated that mouse ES cells unidirectionally differentiate into neurons via neuroectodermal cells and neural stem cells by the method. In the present study, we analyzed changes in gene expression during the formation of NSSs by real-time quantitative RT-PCR to elucidate cell lineage during neural differentiation from monkey ES cells. Expression of Oct-4 and Nanog in ES cells was down-regulated during culture and became very low at day 7. Expression of the neural stem/progenitor cell marker nestin and musashi-1, in contrast, became marked from day 7. Expression of the neuronal marker NF-M and MAP2 became marked from day 9. In contrast, expression of the astroglial marker GFAP and oligodendroglial marker MBP did not increase. Interestingly, expression of the early mesoderm marker brachyury, the primitive endodermal marker GATA4 and the epidermal marker cytokeratin-17 was low and did not significantly increase throughout culture. These results demonstrate that primate ES cells can unidirectionally differentiate into neurons via neural stem cells by the NSS method, without inducing derivatives of all three germ layers like embryoid bodies. This work was partly supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from JSPS and Selective Research Fund of Tokyo Metropolitan University.

O-012

ENVIRONMENTAL ENRICHMENT-INDUCED HIPPOCAMPAL NEUROGENESIS

NANA HAREYAMA, MINORU NARITA, NAOKO KUZUMAKI, MICHIKO NARITA, TSUTOMU SUZUKI

Department of toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan

Enriched environment (EE) increases adult hippocampal neurogenesis andalters hippocampal-dependent behaviors. In the present study, weinvestigated the effect of EE on neurogenesis. Male C57BL/6J mice werehoused in EE, a large multicompartment housing unit including toys andrunning wheels. Here we focused on the changes in levels of doublecortin(DCX) immunoreactivity in the hippocampus of enriched mice. Because of itsassociation with neurogenic processes, there has been recent interest in DCXas a candidate marker for neural migration and differentiation.Environmental enrichment increased the number of DCX-expressing cells in thedentate gyrus (DG). It has been reported that EE increases neurotrophicsupport and neurogenesis, which could contribute to the blockade of theeffects of stress and aging and produce antidepressant effects. Thedelta-opioidergic system is considered to be involved in theantinociception, emotionality and neurogenesis. In this study, EE had noeffect on phosphorylated-delta opioid receptor (DOR) like-immunoreactivityin the DG. These findings raise the possibility that the effct ofenvironmental enrichment on neurogenesis is mediated by DOR-independentmechanism.

O-013

Identification and functional characterization of TRAP1 as a candidate gene for major depression

KYOKO KUBOTA[1], KIYOSHI INOUE[1], RYOTA HASHIMOTO[2,3,4], HIROSHI KUNUGI[4], OSAMU SAITO[5], ASAKO KOSUGA[6], MASAHIKO TATSUMI[6], KUNITOSHI KAMIZIMA[6], MASAYA TOHYAMA[1]

[1]Department of Anatomy and Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, [2]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, [3]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, [4]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan , [5]Department of Psychiatry, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, [6]Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Major depression is thought to be a multifactorial disease that is susceptible to both environmental and genetic factors, though the specific genes and the molecular mechanisms that cause this disease remain unclear. We demonstrate a significant association between several single nucleotide polymorphisms (SNPs) including a missense SNP on tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 (TRAP1) gene and major depression. TRAP1 is a member of the molecular chaperone heat shock protein 90 family, which localizes in mitochondria. To investigate the role of TRAP1 to the onset of depression, we examined the distribution and the function of TRAP1 in the brain. *In situ* hybridization and immunohistochemical analysis revealed that TRAP1 is broadly expressed in the mouse brain, including cerebral cortex, hippocampus, dorsal raphe and locus ceruleus, where they might play critical roles in the onset of depression. Double-labeling immunostaining also demonstrated that TRAP1 expression in these areas was restricted to neurons. *In vitro* assay revealed that TRAP1 protein is significantly decreased by the application of staurosporine which induces apoptosis via a mitochondrial pathway. Furthermore, TRAP1 overexpression and RNA-interference-mediated gene knockdown analysis showed that alteration in the expression of TRAP1 influences neuronal vulnerability to staurosporine. Our findings indicate that TRAP1 may play a role in the onset of major depression via modulating cell vulnerability to neuronal stress. Detailed analyses of function of TRAP1 in neurons will contribute towards elucidation of the etiology of major depression.

O-014

Regulation of adult neurogenesis by traumatic experiences in mice

KEISUKE TAMAKI[1], MASAKI FUKUI[1], KOHEI YOSHIDA[1], SAYAKA MAEDA[1], MASAKI KAMAKURA[2], KIYOFUMI YAMADA[3], YUKIO YONEDA[1]

[1]Molecular Pharmacology, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan, [2]Biotechnology Research Center, Toyama Prefectural University, Kosugi, Japan, [3]Neuropsychopharmacology, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan

Posttraumatic stress disorder is characterized by recurrent recalls of bad memories, insomnia with nightmares and emotional withdrawal, all of which are long lasting after initial traumatic experiences. The present study was aimed to determine whether a traumatic experience influences adult neurogenesis seen in the hippocampal dentate gyrus (DG). Adult male mice were subjected to restraint stress in a metallic cage immersed in water at 25 ºC up to the individual clavicle for 3 h as a traumatic experience, followed by various behavioral tests 14 days later. Mice were also intraperitoneally injected with the tricyclic antidepressant imipramine or the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine at a dose of 30 mg/kg for consecutive 14 days after stress once a day. Stressed mice showed increased spontaneous locomotor activities and freezing behaviors when induced by the tone fear-conditioning task and forced swimming test, respectively. Both imipramine and fluvoxamine significantly suppressed these stress-induced behavioral changes in mice. The stressful manipulation was found to induce a significant decrease in the number of clustered cells labeled by 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) in DG 5 days later with a complete return to the control level within 14 days. A significant decrease was also seen in the number of BrdU-positive cells in DG 5 days after a traumatic re-experience by forced swimming test done on the day 9, while daily intraperitoneal administration of either imipramine or fluvoxamine significantly prevented the decrease in the number of BrdU-positive cells. These findings suggest that trauma could modulate the proliferative activity of neural progenitor cells expressed in the DG of murine hippocampus under adult neurogenesis.

O-015

Basal nucleus of amygdala plays essential role in expression of conditioned fear stress

TAKESHI IZUMI[1,2], Shinmin Weng[1], Takeshi Inoue[1], Akiko Kato[1], Shin Nakagawa[1], Yamaguchi Taku[2], Machiko Matsumoto[2], Mitsuhiro Yoshioka[2], Tsukasa Koyama[1]

[1]Department of Psychiatry, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Several studies using c-Fos expression as an index of neural activation indicated that c-Fos expression was increased in many brain regions by conditioned fear stress (CFS), an animal model of anxiety. However, the possibility existed that CFS-induced c-Fos expression was attributed to the effect of non-specific stimulus, such as pain or other sensory stimuli. The purpose of the present study was to characterize the brain regions that were specifically activated by fear itself. We investigated c-Fos expression in rat brain 2 h after CFS. Rats were underwent 5 min of inescapable electric shocks, and 24 h after the footshock, the rats were again placed in the shock chamber without any shock application, and 2 h later, rats were perfused. In several cortical and subcortical regions, c-Fos expression was decreased by the effect of footshock 24 h before, and in the central nucleus of amygdala, c-Fos expression was increased by the effect of footshock 24 h before. In almost all the cortical and subcortical regions, c-Fos expression was increased by the effect of exposure to the shock box. In the basal nucleus of amygdala, c-Fos expression was specifically increased by the effect of fear itself, and in the cortical nucleus of the amygdala , c-Fos expression was specifically decreased by the effect of fear itself. These data suggest that the basal nucleus of the amygdala plays an essential role in anxiety.

O-016

Aripiprazole's receptor-reserve dependent antagonist properties at human dopamine D2 receptors

YOSHIHIRO TADORI[1], Robert D McQuade[2], Tsuyoshi Hirose[1], Hisashi Kitagawa[1], Arlene Stark[3], Tetsuro Kikuchi[1]

[1]Second Institute of New Drug Discovery, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima, Japan, [2]Otsuka America Pharmaceutical, Inc., [3]Bristol-Myers Squibb Company

Aripiprazole is a first clinically approved next-generation antipsychotic having dopamine (DA) D2 receptor partial agonist activities. It has been reported that this new antipsychotic has a low propensity for extrapyramidal symptoms (EPS) and hyperprolactinemia in the clinical setting. Virtually all antipsychotic drugs have the capacity to block D2 receptors, and indeed D2 receptor blockade in the mesolimbic area seems to be closely involved in antipsychotic efficacy. On the contrary, D2 receptor blockade in the striatum and the pituitary causes EPS and hyperprolactinemia, respectively. The antagonist properties of aripiprazole at D2 receptors were compared with several antipsychotics by evaluating the effect of these agents against the DA-induced decrease in forskolin-stimulated cAMP accumulation in CHO cell lines stably expressing low and high densities of the human DA D2S receptors (D2S-Low and D2S-High, respectively). In D2S-Low (lack of receptor reserve for DA) treated with 1 µM DA, all antipsychotics antagonized DA response, and these antagonist potencies correlated with their affinities. In D2S-High (exist of receptor reserve for DA) treated with 1 µM DA, all antipsychotics except aripiprazole antagonized DA response, and their antagonist activities were less potent than those in D2S-Low. Clozapine and quetiapine showed insufficient antagonism in this condition, reflecting their weak binding affinities. In contrast, aripiprazole did not antagonize DA response, and acted as an agonist. Aripiprazole´s receptor-reserve dependent antagonist properties may account for the clinical finding that it has a low propensity for EPS and hyperprolactinemia.

O-017

Lack of combination effect by antipsychotics and fluvoxamine on ACh release in rat prefrontal cortex

YUKIO AGO[1], MAIKO SATO[1], SHIGEO NAKAMURA[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]

[1]Laboratory of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Division of Experimental Disease Model, The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Antipsychotics are clinically coadministered with selective serotonin reuptake inhibitors for treatment of antidepressant-resistant depression. Monoamines such as dopamine (DA), noradrenaline and serotonin in the prefrontal cortex may be involved in the neurochemical mechanism of the clinical effect. We have recently shown that coadministration of sulpiride (a DA-D_2 receptor antagonist) and fluvoxamine increases selectively DA release in the prefrontal cortex of rats (Neuropsychopharmacology, 2004) and that the coadministration has an antidepressant-like effect in mice (Eur J Pharmacol, 2005). These findings suggest that prefrontal DA system plays an important role in the antidepressant effect by coadministration of sulpiride and fluvoxamine. To clarify further the selectivity of the effect of the combination for DA release, this study examined the effects of coadministration of antipsychotics and fluvoxamine on *in vivo* acetylcholine (ACh) release in rat prefrontal cortex. The probe was perfused with Ringer's solution containing 10 nM neostigmine, a cholinesterase inhibitor. Atypical antipsychotics risperidone (2 mg/kg) and clozapine (5 mg/kg) significantly increased prefrontal ACh release. Sulpiride (10 mg/kg) and fluvoxamine (10 and 20 mg/kg), alone and in combination, did not affect prefrontal ACh release. Furthermore, fluvoxamine did not affect riperidone- and clozapine-induced ACh release. In conclusion, cholinergic system in the prefrontal cortex may have no major role in the coadministration effects of antipsychotics and fluvoxamine.

O-018

Factors producing a menopausal depressive-like state in mice following ovariectomy

NAOKO BEKKU, HIROYUKI YOSHIMURA, HIROAKI ARAKI

Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

We recently found that bilateral ovariectomy in female mice produced a menopausal depressive-like state in the forced swimming test (FST) and that this phenomenon was antagonized by chronic treatment with either estradiol or antidepressants (Psychopharmacology, 183:300-307, 2005). However, our model needs further clarification with respect to some of the methodological details, such as the time course, estrous cycle, strain differences, and other behavioral changes following ovariectomy. We elucidated these issues related to establishing this mouse model. As female mice were the subjects of this study, we first determined whether the duration of immobility in FST fluctuated with the estrous cycle. We removed both ovaries of female ICR mice at 9 weeks of age. Changes in the immobility time during the FST as a function of the time interval between ovariectomy and behavioral testing were determined on nine different days after surgery. To assess behavioral specificity, the elevated plus-maze behavior and spontaneous activity were measured. We also compared ICR mice with three other strains of mice (C57BL/6J, DBA/2N, and CD-1). There was no significant difference in the duration of the immobility among the four estrous stages in intact female mice. A significant effect on the prolongation of immobility was observed between 12 and 18 days after ovariectomy. Ovariectomy did not alter either the elevated plus-maze behavior or general motor activity. Of the four strains of mice, only DBA mice did not show any significant prolongation of immobility following ovariectomy. The present findings have potentially important implications for evaluating a candidate substance for the management of mood disorders in menopausal women.

O-019

The NF-kappaB pathway plays a role in cell death in a Parkinson disease cell model

YUJI TANAKA[1], Yukitaka Morita[1], Tatsuya Kotaka[1], Wanli Smith[2], Simone Engelender[5], Seishi Terada[1], Kyohei Otani[1], Hiroshi Ujike[1], Shigetoshi Kuroda[1], Christopher Ross[2,3,4]

[1]Department of Neuropsychiatry, Okayama University, Okayama, Japan, [2]Department of Psychiatry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [3]Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [4]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [5]Department of Pharmacology, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disorder. Mutations in the alpha-synuclein gene cause familial PD. We have created PC12 cell lines inducibly expressing wild-type or A53T mutant alpha-synuclein.

Cells expressing A53T alpha-synuclein showed increased apoptotic cell death and cytoplasmic aggregates positive for alpha-synuclein and ubiquitin. We studied the involvement of the NFkappaB pathway in cell death. We detected NF-kappaB immunoreactivity in the nucleus and aggregates stained for IkappaB after induction of A53T alpha-synuclein. In addition to cell culture experiments, we observed increased immunoreactivity of NF-kappaB in the nucleus, and IkappaB staining in Lewy bodies in PD patient brains.

To further analyze the involvement of the NF-kappaB pathway, we assessed cell death in the presence of NF-kappaB inhibitors. We found a decrease in A53T alpha-synuclein-caused cell death by three inhibitors.

Our data suggest that the NF-kappaB pathway plays a role in cell death caused by A53T alpha-synuclein, and that the pathway might be a future target for PD therapeutics.

O-020

Polyglutamine protein monomer gains cytotoxicity via a conformational transition to a β-sheet

YOSHITAKA NAGAI[1], TAKSHI INUI[2], H. AKIKO POPIEL[1], NOBUHIRO FUJIKAKE[1], YUJI GOTO[3], HIRONOBU NAIKI[4], TATSUSHI TODA[1]

[1]Div Clinical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine, [2]Dept Food&Nutrition, Tsu City College, [3]Div Protein Structural Biology, Inst Protein Research, Osaka University, [4]Div Molecular Pathology, University of Fukui

Abnormal aggregation and deposition of misfolded proteins have been recognized as a common pathological hallmark of neurodegenerative diseases including Alzheimer, Parkinson, and the polyglutamine (polyQ) diseases. The polyQ diseases are a group of inherited neurodegenerative diseases including Huntington disease and the spinocerebellar ataxias, which are caused by abnormal expansions of the polyQ stretch within the disease-causing proteins. Expansion of the polyQ stretch is thought to confer toxic properties on the disease proteins through alterations in their conformation, leading to their aggregation and accumulation inside affected neurons. To elucidate the structural alterations of the expanded polyQ protein during the aggregation process and to determine the toxic conformer of the expanded polyQ protein, we performed structural analyses of thioredoxin-polyQ (thio-polyQ) fusion proteins. Circular dichroism analyses revealed that thio-polyQ proteins with an expanded polyQ stretch undergo a conformational transition to a β-sheet dominant structure, resulting in assembly into insoluble β-sheet-rich amyloid-like fibrils. Analytical ultracentrifugation demonstrated that the β-sheet conformational transition of the expanded thio-polyQ protein occurs in the monomeric state, preceding its assembly. Microinjection of the thio-polyQ proteins with various structures into cultured cells revealed that the soluble β-sheet monomer as well as amyloid-like fibrils causes cytotoxicity. The polyQ binding peptide QBP1 inhibits the β-sheet conformational transition of the expanded thio-polyQ protein monomer. We conclude that the toxic β-sheet conformational transition of the expanded polyQ protein monomer is a promising target for developing therapies for the polyQ diseases.

O-021

A novel ER molecular chaperone inducible compound, BIX, suppresses neuronal death from ER stress.

SOSHI KANEMOTO[1,2], Hideaki Hara[3], Takashi Kudo[4], Kazunori Imaizumi[1]

[1]Div. of Mole. and Cell. Biol., Dep. of Anat., Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan, [2]Structural Cellular Biology, Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japan, [3]Department of Biofunctional Molecules, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan, [4]Psychiatry and Behavioral Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

The endoplasmic reticulum (ER) is an organelle in which secretory and transmembrane proteins are made and processed. When unfolded and malfolded proteins accumulate in the ER, so-called in ER stress condition, the cell invokes responses to remove these defective proteins. This regulatory system in response to ER stress is termed the unfolded protein response (UPR). The UPR is composed of translational attenuation, induction of ER molecular chaperones and degradation of unfolded proteins. Recently, it has been reported that ER stress is involved in neural cell death in neurodegenerative disorders. In fact, accumulation of unfolded proteins is observed in neurodegenerative disorders, for example, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and so on. In this study, we investigated the possibility of therapeutic agents for neurodegenerative diseases. We performed the screening of the chemical compounds and picked up the agent which induced the expression of ER molecular chaperone, BiP/GRP78. Surprisingly, this agent, named BIX (BiP/GRP78 Inducer X), did not cause ER stress despite upregulation of BiP/GRP78. Additionally, pretreatment with BIX for SK-N-SH neuroblastoma cells reduced the cell death induced by thapsigargin or tunicamycin, the agents that caused ER stress. Furthermore, administration of BIX in the brain of mice operated ischemic insult suppressed the neurological deficits compared to sham-treated control. These results suggest that abundant BiP/GRP78 proteins prevent the neuronal death induced by ER stress, and that BIX may be useful for the treatment of neurodegenerative diseases.

O-022

Activity dependent regulation of the BRINP family proteins

MAKOTO MOTOMIYA[1,2], MIWAKO KOBAYASHI[1], NORIMASA IWASAKI[2], AKIO MINAMI[2], ICHIRO MATSUOKA[1,3]

[1]Creative Research Initiative SOUSEI, Hokkaido University, Sapporo, Japan, [2]Department of Orthopaedic surgery, Graduate school of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan, [3]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan

We have previously reported the identification of novel neural-specific family proteins, BRINP-1, 2, 3, which are predominantly expressed in the nervous system from developmental stage to adulthood. Suppression of cell proliferation in the BRINP over-expressed cells suggests a role of BRINPs in the cell cycle regulation of the differentiating neural stem cells. There is, however, little information about the physiological roles of the BRINP family in adult neural tissue. In the present study, we analyzed the regulation of the BRINP gene expressions in response to the kainic acid (KA)-induced excito-toxicity. Adult C57BL/6 mice were intraperitoneally injected with KA (20 mg/kg) or vehicle. Then, the mice brains were subjected to in situ hybridization and quantitative RT-PCR. Results of the in situ hybridization showed that each of the mRNAs for three BRINPs was observed uniformly in neuronal layers of hippocampus at moderate levels in the untreated mice brain. The KA-treatment remarkably up-regulated the BRINP1-mRNA level in the granular cell layer of dentate gyrus peaking 6 hr after injection, while the KA-treatment did not alter the BRINP1-mRNA level in CA1-3 regions significantly. Quantitative RT-PCR showed that the BRINP1-mRNA level in hippocampal region was three times higher in the KA-treated group than in the vehicle-treated group 6 hr after injection in consistent with the results of in situ hybridization. In contrast, the BRINP2 and 3-mRNA levels were slightly down-regulated 6 hr after the KA-injection. These results indicate that each of the BRINP family genes possesses distinct regulatory mechanism for their expressions. Our findings further suggest a neuroprotective role of the activity-dependent induction of BRINP1 gene.

O-023

Involvement of Kallikrein-kinin system in the injury observed after focal cerebral ischemia

MANABU IKEUCHI, Yuri Ikeda-Matsuo, Yasuharu Sasaki

Lab. Pharmacol., Sch. Pharmac. Sci., Kitasato Univ., Tokyo, 108-8641, Japan

Kallikrein-kinin system is known to be involved in peripheral inflammation and pain in many experimental models. Recently, the increased production of bradykinin (BK) and involvement of B2 receptor in injury have been also reported in the postischemic brain, however, the mechanisms underlying the postischemic BK production and roles of kininogen, a precursor protein for BK, in ischemic injury have not been identified yet. In this study, to clarify the roles of kallikrein-kinin system in pathology of brain ischemia, male and female kininogen-deficient Brown/Norway Katholiek rats (KNG(-)) and wild-type Brown/Norway rats (WT) were subjected to 1-hr of right middle cerebral artery occlusion and reperfusion. Using TTC staining of brain slices 24 hr after ischemia, we found that ischemia-induced edema and infarction were reduced in KNG(-) compared to WT. In KNG(-), the brain water content measured by the freeze-dry method was also significantly lower than that in WT. Furthermore, the behavioral neurological dysfunction and reduction of body weight observed after ischemia in WT were significantly improved in KNG(-). There were no significant differences between KNG(-) and WT in mean arterial pressure, pH, pCO_2, or pO_2 levels and changes of cerebral blood flow measured by laser-Doppler flowmetry before, during, or after ischemia. These results suggest that bradykinin produced from kininogen is one of the most possible candidates contributing to expansion of the ischemic brain damage.

O-024

Chronic variable stress caused sensitization of the acoustic startle to footshock

SHIGETO KANAI[1], DAISUKE TANAKA[1], TAKUJI HISHINUMA[1], SACHIKO MATSUI[1], HIDEAKI NAGASHIMA[2], YASUO SASUGA[1], MIHO NAKANO[1], ATSUSHI MISONO[1], KENICHI OSADA[1], MIKIO ASAKURA[1]

[1]Neuropsychiatry, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa, Japan, [2]Nagashima Mental Clinic, Yokohama, Kanagawa, Japan

The acoustic startle response (ASR) is a short latency reflex elicited by a sudden and intense acoustic stimulus. The ASR amplitude can be enhanced using aversive stimulus such as a footshock. The activity of corticotropin-releasing hormone (CRH) neurons that project to the nucleus reticularis pontis caudalis (PnC) from the central nucleus of amygdala (CeA) directly play an important role in enhancement of ASR. We previously found a decrease in the CRH immunoreactivity of CeA 24 hours(h) after the last stress of chronic variable stress (CVS) for 13 days whereas the CRH immunoreactive response was augmented by a mild footshock. In the present study, we examined the influence of the footshock on the ASR of rats exposed to CVS for 14 days and discussed the amygdaloid CRH involved in the footshock response of ASR after CVS.

Male Wistar rats were used. Rats were treated with CVS for 13 days according to the procedure of Roth and Katz (1981). The ASRs were measured 24 h after CVS 13 days (CVS-14d), immediately after footshock following CVS (CVS + FS), and 24 h after footshock (24 h after CVS + FS). The handling rats for 13 days served as a control animal.

A single footshock had no significant influence on the ASR amplitudes of control rats. The ASR amplitudes was not changed in CVS rats (CVS-14d). A single footshock significantly augmented the ASR of CVS rats (CVS + FS). This ASR augmentation disappeared 24 h later (24h after CVS + FS).

The results of ASR consisted with alteration of CRH immunoreactivity of CeA after CVS.

We therefore suggest that the enhancement of ASR by footshock after CVS may be related to hyperactivity of CRH. We shall present the conclusion including the results of recent study on that day.

O-025

Noradrenergic transmission within the BNST contributes to the negative affective component of pain

MASABUMI MINAMI[1], SATOSHI DEYAMA[1,2], NAOMI AKIYAMA[1], MIKIE HIRATA[1], TAKAYUKI NAKAGAWA[2], SHUJI KANEKO[2]

[1]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan, [2]Department of Molecular Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

Pain is a multidimensional conscious experience including sensory and negative affective components. The neural systems of the sensory component of pain have been extensively studied, while those of the negative affective component are only beginning to emerge. The bed nucleus of the stria terminalis (BNST) is a limbic structure involving in stress response and regulating negative affective states such as anxiety and fear. BNST, especially the ventral subdivision (vBNST) is highly innervated by the noradrenergic (NA) afferents originated mainly from brainstem A1/A2 NA cell groups. Thus, in the present study, we examined the involvement of NA transmission within the BNST in the negative affective and sensory components of pain in Sprague-Dawley rats. The affective component was estimated by using the conditioned place paradigm, while the sensory one was assessed by the observation of nociceptive behaviors. We found that excitotoxic lesion of the BST attenuated intraperitoneal acetic acid- or intraplantar formalin-induced conditioned place aversion (CPA) without reducing nociceptive behaviors. Using an in vivo microdialysis technique, we showed that extracellular NA level within the vBNST was significantly elevated by these noxious stimuli. Both acetic acid- and formalin-induced CPA were supressed by microinjection of a beta-adrenoceptor antagonist timolol into the bilateral vBST in a dose-dependent manner, without affecting nociceptive behaviors. The results indicate that NA transmission within the BNST plays a crucial role in the negative affective, but not sensory, component of pain.

O-026

Nicotine has an antinociceptive effect on tibial nerve transection-induced mechanical allodynia

JOYNAL ABDIN[1], NORIMITSU MORIOKA[1], KATSUYA MORITA[1], TOMOYA KITAYAMA[1], SHIGEO KITAYAMA[2], TOSHIKATSU NAKAJIMA[3], TOSHIHIRO DOHI[1]

[1]Department of Dental Pharmacology, Division of Integrated Medical Science, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan, [2]Department of Dental Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, [3]Department of Physical Therapy, Kio University, Nara, Japan

Tactile allodynia is often persistent, and very difficult to ameliorate because it is refractory to conventional treatments such as applications of anti-inflammatory drugs or opioids. Therefore, it is important to establish a therapeutic treatment for neuropathic pain. It has been demonstrated that the stimulation of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) leads to an antinociceptive effect. However, it remains to be elucidated which subtypes of nAChR are involved in the antinociceptive effect of nicotine on nerve injury-induced allodynia and the underlying cascades of the nAChR-mediated antinociceptive effect. In this study, we attempted to characterize the actions of nicotine at the spinal level against mechanical allodynia in an animal model of neuropathic pain, tibial nerve transection (TNT) in rats. It was found that the intrathecal injection of nicotine, RJR-2403, a selective $\alpha4\beta2$ nAChR agonist, and choline, a selective $\alpha7$ nAChR agonist, produced an antinociceptive effect on the TNT-induced allodynia. The actions of nicotine were almost completely suppressed by pretreatment with mecamylamine, a non-selective nicotinic antagonist, or dihydro-β-erythroidine, a selective $\alpha4\beta2$ nAChR antagonist, and partially reversed by pretreatment with methyllycaconitine, a selective $\alpha7$ nAChR antagonist. Furthermore, pretreatment with strychnine, a glycine receptor antagonist, blocked the antinociception induced by nicotine, RJR-2403, and choline. On the other hand, the $GABA_A$ antagonist bicuculline did not reverse the antinociceptive effect of nicotine. Together, these results suggest that the $\alpha4\beta2$ and $\alpha7$ nAChR system, by enhancing the activities of glycinergic neurons at the spinal level, exerts a suppressive effect on the nociceptive transduction in neuropathic pain.

O-027

Acute administration of clozapine increases blood glucose and plasma ghrelin in rats

MARI MURASHITA[1], ICHIRO KUSUMI[1], HIROSHI HOSODA[2], KENJI KANGAWA[2], TSUKASA KOYAMA[1]

[1]Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Mecine, Sapporo, Japan, [2]Deaprtment of Biochemistry, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

During the treatment with antipsychotic agents, particularly clozapine, glucose intolerance and weight gain are serious adverse side effects. However, the underlying mechanisms have not been clarified yet. To understand the mechanism of clozapine-induced hyperglycemia and weight gain, we analyzed the circulating glucose, insulin, leptin and ghrelin levels after acute administration of clozapine in rats. Moreover, the effects of various receptor antagonists were examined to clarify the pathway of clozapine-induced blood glucose and ghrelin level changes. All procedures in animal experiments were approved by the Hokkaido University Graduate School of Medicine committee on animal research. For time-course study, clozapine (10mg/kg) or vehicle was injected to rat, and blood samples were collected at 0, 15, 30, 60 min after the injection. For the dose-dependent study, clozapine (5, 10, 20 mg/kg) or control was given to rats. After the administration of clozapine, blood glucose level was significantly elevated compared to controls at all time points. Plasma ghrelin was also significantly increased in rats treated with 10 mg/kg and 20 mg/kg clozapine. Since clozapine has various receptor affinities for multiple neurotransmitters, its selective antagonistic agents, such as raclopride, ritanserin, ketanserin, prazosin, yohimbine, atropine and pyrilamine were injected to rats. Blood glucose level was significantly increased in rats treated with prazosin, while ghrelin levels were significantly increased in rats given prazosin and yohimbine as compared to control. Clozapine treatment caused the elevation of blood glucose and ghrelin via a possibly antagonistic effect of alpha-adrenergic receptors, which might contribute to glucose intolerance and weight gain.

O-028

Studies on pain control system (Rept. 60): Involvement of PDGF-JAK/STAT pathway in neuropathic pain

HIROYUKI NOZAKI, MINORU NARITA, KAN MIYOSHI, MICHIKO NARITA, TSUTOMU SUZUKI

Dept. Toxicol., Hoshi Univ. Sch. Pharm. Pharmaceut. Sci., Tokyo, Japan

Recently, it has been reported that platelet-derived growth factor (PDGF) is present not only in platelets, but also in the CNS, indicating various physiological functions of PDGF. Here, we demonstrated that the development of a neuropathic pain-like state induced by sciatic nerve ligation (SNL) was suppressed by the inhibition of PDGF in the spinal cord. Recently, several lines of evidence suggest that PDGF could activate a JAK/STAT pathway. Under these backgrounds, we found that the development and maintenance of a neuropathic pain-like state caused by SNL was abolished by repeated intrathecal (i.t.) treatment with a JAK/STAT inhibitor AG490 in mice. In addition, a single i.t. injection of PDGF produced a long-lasting hyperalgesia, and this effect was also inhibited by AG490 in normal mice. Furthermore, 12 hr and 7 days after SNL, the protein level of phosphorylated-STAT3 in the ipsilateral side of the L4-L6 lumbar spinal cord was significantly increased compared to that found in sham-operated mice. In addition, 7 days after SNL, the protein level of suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1) in the ipsilateral side of the lumbar spinal cord was decreased compared to sham-operated mice. These findings suggest that the activation of the PDGF-JAK/STAT pathway in the spinal cord, at least in part, involved in the development and maintenance of a neuropathic pain-like state in mice.

O-029

Studies on pain control system (Rept. 61): Changes in GABAergic system by pain-related astrogliosis

KANA NANJO, MINORU NARITA, MICHIKO NARITA, NAOKO KUZUMAKI, KEIICHI NIIKURA, TSUTOMU SUZUKI

Dept. Toxicol., Hoshi Univ. Sch. Pharm. Pharmaceut. Sci., Tokyo, Japan

Clinically, it has been reported that chronic pain induces sleep disorder, leading to depression, anxiety and reduced quality of life. Futhermore, it is considerable in clinic that sedative drugs have less potent hypnotic efficacy in patients with chronic pain. Consistent with clinical reports, we found here that the onset time of sleep induced by a full benzodiazepine receptor agonist midazolam was significantly prolonged in mice with sciatic nerve ligation, whereas sleep time by a high dose of midazolam was significantly shortened in mice with sciatic nerve ligation. These results suggest that the efficiency of GABAergic neurotransmission in the brain was decreased in mice with sciatic nerve ligation. We also found that GABA transporter (GAT) was significantly increased in the frontal cortex of sciatic nerve-ligated mice. Futhermore, GAT-like immunoreactivity (IR) was clearly increased in the cingulate cortex of nerve-ligated mice associated with an increase in cortical glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive astrocytes. In addition, GFAP-positive astrocytes in the cingulate cortex of nerve-ligated mice were clearly co-localized with GAT-like IR. These findings suggest that chronic pain may decrease the released level of GABA associated with an increase in GAT located on astrocytes and diminish the efficiency of GABAergic neurotransmission in the brain. This phenomenon would lead to the suppression of the hypnotic effect of midazolam in mice with sciatic nerve ligation.

O-030

Robust stimulation of TrkB induces long-lasting activity-dependent BDNF mRNA expression in culture

MASAAKI TSUDA, Makoto Yasuda, Mamoru Fukuchi, Akiko Tabuchi

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan

Although brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been suggested to be required for an acquisition and consolidation of memory, it remains unclear how it contributes to the memory processes that are characterized by long-lasting, consolidating and pathway-specific responses of neurons. Under the culture condition of rat cortical neuronal cells, in which the formation of active synapses is stimulated by BDNF, we found that the activity-dependent expression of BDNF exon III-V mRNA, which was triggered by a transient stimulation of neurons with BDNF, was persistently induced through an activation of Ca^{2+} signaling pathways, resulting in a secondarily increased BDNF mRNA expression (the secondary induction) that became obvious 12-24 hr after the stimulation. Both the expressions of activity-regulated cytoskeletone-related protein (Arc) and Zif268 mRNA were enhanced by endogenously synthesized BDNF through the ERK/MAP kinase pathway. Transcriptional activation was involved in the secondary induction. The initial stimulation of cortical neurons with BDNF for 3 hr was enough to induce the secondary induction but relatively high concentration of BDNF (100 ng/ml) needed. Blockade of initial contact between exogenously added BDNF and TrkB abolished the secondary induction. Thus, robust stimulation of TrkB with BDNF persistently induces activity-dependent BDNF mRNA expression, resulting in the increase in the Zif268 and Arc mRNA expression, which may partly explain the features of memory consolidation.

O-031

Developmental regulation of the SRF co-activator MAL in brain and the role for dendritic morphology

AKIKO TABUCHI[1], Jun Shiota[1], Mitsuru Ishikawa[1], Hiroyuki Sakagami[2], Masaaki Tsuda[1]

[1]Department of Biological Chemistry, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan, [2]Division of Cell Biology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Miyagi, Japan

The dynamic changes in dendritic morphology displayed by developing and mature neurons have stimulated interest in deciphering the signaling pathways involved. Recent studies have identified MAL, an SRF co-activator, as a key component of a signaling pathway linking changes in the actin cytoskeleton to SRF-mediated transcription. To help define the role of this pathway in regulating dendritic morphology, we have characterized the pattern of MAL expression in the developing and adult brain, and have examined its role in regulating dendritic morphology in cultured cortical neurons. In histological studies of mouse brain, we found prominent expression of MAL in neurons in adult hippocampus and cerebral cortex. MAL immunostaining revealed localization of this protein in neuronal cell bodies and apical dendrites. During development, an increase in MAL expression occurs during the second postnatal week. Expression of dominant negative MAL constructs or MAL siRNA in cortical neurons grown in primary culture reduces the number of dendritic processes and decreases the basal level of SRF-mediated transcription. Taken together, these findings indicate that the MAL-SRF signaling pathway plays a key role in regulating dendritic morphology.

O-032

Neurotrophin-3 increases cortical progenitor cells during laminar formation.

MASANARI OTSUKA, Hidehumi Fukumitsu, Shoei Furukawa

Laboratry of Molecular Biology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan

Laminar formation in the developing cerebral cortex requires precisely regulated generation and migration of the cortical progenitor cells. Recent studies have shown that these sequential steps are regulated through environmental interactions. We previously revealed that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) altered the phenotypes of newly-generated cortical neurons to those of much deeper layer with localization and gene-expression profile during last cell cycle of their parent progenitor cells. To test the involvement of neurotrophin-3 (NT-3) in the formation of the cortical lamina, we examined its effects on the behavior and property of neural progenitor cells after injection into the ventricular space of 13.5-day-old embryonic mice (E13.5). The progenitor cells were labeled with 5-bromodeoxy uridine (BrdU). The increase by NT-3 of BrdU-positive cells in the whole cerebral cortex was dose-dependent. The BrdU-positive cells were slightly decreased in layer IV, but increased in deeper layer, after the treatment with low dosages of NT-3 (0.3-1.0 mg/embryo), when compared with those of vehicle-treated mice. This effect resembled to that of BDNF, though the change was small. However, a high dosage (3 mg/each embryo) of NT-3 increased the number of BrdU-positive cells between layer II and V with a predominant localization in layer IV when observed at postnatal 6 days. The distribution of BrdU-positive cells was comparable to that of vehicle (phosphate-buffered saline)-treated group. Taken together with previous findings about BDNF actions, these results demonstrates that NT-3 is less effective on laminar fate alteration of cortical neurons, but has ability to increase the number of newly-generated neurons by promoting their survival or generation.

O-033

Nuclear DISC1 modulates ATF4/CREB-2-mediated transcriptional repression in a cAMP dependent manner

NAOYA SAWAMURA[1], Masahiro Fujimuro[2], Takako Sawamura-Yamamoto[1], Lauren Makuch[4], Atsushi Kamiya[1], Tsonwin Hai[3], Akira Sawa[1,4]

[1]Department of Psychiatry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA, [2]Department of Biochemistry, Hokkaido University, Sapporo, Japan, [3]Department of Molecular and Cellular Biochemistry, Ohio State University, Columbus, OH, USA, [4]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1), identified at the breakpoint of a chromosomal translocation co-segregating with major mental illnesses in a large Scottish family, is an important candidate gene for psychiatric conditions. Subcellular pools of DISC1 have been identified in the cytoplasm, nucleus, mitochondria, and at the centrosome. In our study using autopsied brains, we obtained evidence that nuclear DISC1 was increased in patients with schzioprenia and in subjects with substance abuse (Sawamura et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 1187-1192), but the explanation for this observation is unknown. Here, we explore a possible function of nuclear DISC1 and its regulation. We demonstrate that a pool of DISC1 partially co-localizes with PML bodies. Three distinct functional domains, including a nuclear localization signal, a nuclear export signal, and a leucine zipper motif, modulate the subcellular distribution of DISC1. DISC1 interacts with activating transcription factor 4 (ATF4) by virtue of its leucine zipper domain. DISC1 also associates with nuclear co-repressor (N-CoR) via a small domain adjacent to that required for ATF4 binding. Furthermore, DISC1 augments ATF4-mediated repression of CRE transactivation in response to elevated cAMP. Knock down of DISC1 using RNAi restores CRE activation. Our present data suggest a possible role for nuclear DISC1 in mental conditions via modulation of ATF4/CREB2-associated memory functions.

O-034

Rasagiline, a neuroptorective drug candidate, increases neurotrophic factors in vitro and in vivo

WAKAKO MARUYAMA[1], ATSUMI NITTA[2], MAKOTO NAOI[3]

[1]Department of Geriatric Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, [2]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya Universsity Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [3]Department of Neurosciences, Gifu International Institute for Biotechnology, Kakami-gahara, Gifu, Japan

N-Propargyl-1(R)aminoindan (rasagiline) is originally developed as an inhibitor of type B monoamine oxidase, but increasing number of reports indicate its neuroprotective effects, as shown by animal and cellular models of neurodegenerative disorders. The mechanism underlying the neuroprotective function has been intensively studied in neuronal cultured cells. And we found that rasagiline and its related propargylamines activate stress-responsible transcriptional factors, such as NFkappa B via activation of Ikappa kinase. NFkappa B increases the mRNA and protein levels of neuroprotective proteins; BCL-2, SOD and GDNF. The increased level of these proteins may account for the neuroprotective or neurorescue effects of rasagiline in vivo, such as 6-hydroxydopamine and MPP+. Among the neuroprotective proteins induced by rasagiline, GDNF is the secretory factor and can be measured in the cerebrospinal fluid (CSF). To confirm the effects of rasagiline on neurotrophic factors in the brain, 5 male Japanese monkeys (8 to 10 kg) were administrated with rasagiline by intramuscular injection. CSF was sampled before and after the injection of various concentration of rasagiline with one-week interval. Rasagiline was found to increase the level of growth factors, GDNF, BDNF, NT-3 and NGF significantly. However, its therapeupic window was rather narrow. Recently, direct infusion of GDNF was applied for the patients of Parkinson's disease, but if rasagiline can increase the intracranical neurotrophic factors, it should be more practical neuroprotective therapy. In addition, our results indicate neurotrophic factors in CSF can be used as a surrogate of the drug efficiency in human.

O-035

Trial of social behavior tests in ordinal house mice

TAKU KIN[1], Kousyou Ryu[1], Minako Hashii[1], Sigeru Yokoyama[1], Keita Koizumi[2], OlgaLeonidovna Lopatina[1], MohammadSaharul Islam[1], Haruhiro Higashida[1]

[1]Department of Biophysical Genetics, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Ishikawa, Japan, [2]Advanced Science Research Center, Kanazawa University, Ishikawa, Japan

Oxytocin (OT) and arginine vasopressin (AVP), nonapeptide hormones, are secreted into the blood stream from axon terminals or into the brain from dendrites of hypothalamic neurons. These peptides regulate function of peripheral target organs, such as conduction of labor, milk ejection and penile erection, but also have many behavioral effects via amygdala and other brain regions. Especially, OT seems to modulate a range of sexual and social behavior, from social recognition, pair bonding, mate guarding, and parental care in rodent to love, trust or fear in human. Pharmacological studies indicate that OT administration may facilitate social memory in mice and increase trust in healthy human males or reduce repetitive behavior in autistic and Asperger's disorders. Mice mutant for the OT gene and OT receptor gene failed to develop social memory or maternal care. Thus, the OT signaling system is believed to be a biological basis of social attachments and estimated to have some relationship to the diseases associated with the human abnormal social behavior. To challege this important subject and start analysis of social behavior in mice, we transferred mice at age 40-50 d from group to individual housing for 7-10 d before testing to permit establishment of a home-cage territory. Testing began when a stimulus mouse was introduced into the home cage of each subject for a 1-min confrontation. At the end of the 1-min trial, we removed the stimulus animal and returned it to an individual holding cage. We repeated this sequence for four trials with 10-min inter-trial intervals and introduced each stimulus to the same resident in all four trials unless otherwise indicated. We show the minimal essential experimental conditions necessary to in such social behavior experiments

O-036

Role of hippocampal group I metabotropic glutamate receptors on radial maze performance in rats

AZUSA MIKAMI, TAKAYOSHI MASUOKA, MASA YASUDA, CHIAKI KAMEI

Department of Medicinal Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8530, Japan

Glutamate mediates its function through two types of receptors, ionotropic and metabotropic glutamate receptors. Especially, group I metabotropic glutamate receptors (group I mGluRs) participate in some learning tasks relating to hippocampal function. However, little is known about the role of group I mGluRs on the retrieval of memory. Therefore, in the present study, we investigated the effect of the group I mGluR antagonist, (RS)-1-Aminoindan-1,5-dicarboxylic acid (AIDA) on the retrieval of spatial memory using eight-arm radial maze task in rats. In addition, in order to clarify the interaction between hippocampal group I mGluRs and other neurons on memory, the effects of donepezil and AVP4-9 on AIDA-induced memory impairment were also studied. In radial maze task, only four arms were baited and rats were learned locations of baited-arms by spatial cognition. Total error (TE), reference memory error (RME) and working memory error (WME) were used as an index of memory deficit. In addition, running speed and latency were used as an index of motor disturbance. Rats were anesthetized with sodium pentobarbital and a cannula was implanted into the hippocampus. At least 7 days were allowed for recovery from the surgery. AIDA was injected into the hippocampus 10 min before the test trial. Donepezil and AVP4-9 were injected 1 hour before the test trial. It was found that AIDA significantly increased TE, RME and WME on radial maze task. On the other hand, AIDA had no effect on running speed and latency. Moreover, donepezil showed a significant effect on AIDA-induced memory deficits. AVP4-9 also improved spatial memory deficits induced by AIDA. These results suggest that both acetylchoine and vasopressin were responsible for group I mGluRs in the retrieval of spatial memory.

O-037

Reduction of hippocampal AKT caused by chronic psychostimulant administration in irradiated rats

HIDEO MATSUZAKI[1,2] YASUHIDE IWATA[2], TOMOYASU WAKUDA[2], TAKASHI WATANABE[2], KATSUAKI SUZUKI[2], NORI TAKEI[2,3], MASAYA TOHYAMA[1], NORIO MORI[2,3]

[1]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center for Child Mental Development, Osaka University Graduate School of Medicine, [2]Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, [3]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center for Child Mental Development, Hamamatsu University School of Medicine

In the developing nervous system, AKT has been implicated in the pathogenesis of psychiatric disorders, including schizophrenia. Previous study has provided evidence for a decrease in AKT1 protein levels in the hippocampus of individuals with schizophrenia, and for a greater sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effect of amphetamine in mice lacking AKT1 gene. However, it remains unclear why AKT is down-regulated in schizophrenia. Here, we show that chronic methamphetamine administration in irradiated rats yields schizophrenic features comprising 1) hyperlocomotive activity to psychostimulant, 2) disrupted prepulse inhibition of acoustic startle reflex, 3) impairments of spatial working memory, 4) a decrease in AKT protein levels in the hippocampus, and 5) reduced neural stem cell proliferation in the hippocampus. These results suggest that irradiation-induced neurogenesis abnormality and long-lasting hyperdopaminergic stimulation may be related to cognitive dysfunction and hippocampal AKT down-regulation in rat. This novel animal model will be useful for biochemical research on schizophrenia.

O-038

Noradrenargic hyperactivity and increased dopamine release in susceptability to flashbacks

KUNIO YUI[1,2,3], SHIGENORI IKEMOTO[4]

[1]Kansai University of International Studies, [2]Kobe University, Departmment of Neurology and Psychiatry. Kobe, Japan, [3]Sawa Hospital, Osaka, Japan, [4]Nippon Veterinary and Life Science University, Tokyo, Japan

The study examine the role of noradrenergic hyperactivity and dopaminergic changes in susceptibility of episode recurrences of flashbacks due to methamphetamine (MAP) psychosis.

[Methods] Subjects were 70 healthy females recruited from inmates in a women's prison. They gave informed consent. The study was approved by the Ministry of Justice. Plasma monoamine metabolite levels were assayed in 23 flashbackers, 18 non-flashbackers with a history of MAP psychosis, and 29 normal controls. Among the 23 flashbackers, 10 experience a single flashback episode, 8 exhibited subsequent episodes. Their plasma monoamine metabolite levels were assayed during the first flashback and again within 30 days of the first episode passing. Plasma monoamine metabolite levels of the remaining 5 flashbackers, who exhibited 2-4 flashbacks, were assayed during their last episode and again during remission.

[Results and Conclusion] All 23 flashbackers had undergone frightening stressful experiences during previous MAP use, and their flashbacks were triggered by mild fear of situations. The 8 fashbackers with sebsequent episodes had markedly increased NE levels and increased 3-methoxytyramine levels, an index of DA release, during flashbacks. While, the 10 flashbackers with a single episode and the 5 flashbackers with the last episode had moderately and slightly increased NE levels, respectively, during flashbacks. Their 3-MT levels were not increased. Thus, robust noradrenergic hyperactivity with increased DA release may be important in susceptibility to subsequent episode.

O-039

Effects of some antiepileptics on visual evoked potential in the lateral geniculate-kindled rat

TAKASHI ISHIKAWA, JUN AGO, NAOTAKA MATSUMOTO, CHIAKI KAMEI

Department of Medicinal Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayma 700-8530, Japan

It has been reported that visual evoked potential (VEP) obtained in the patients with photosensitive epilepsy is different from that of normal volunteers. However, we have as yet little information as to whether these differences are observed in animal experiments. On the other hand, it is well known that epileptic photosensitivity can be acquired by the lateral geniculate (GL) kindling in cats. The GL is the major thalamic relay for retinal signals on route to the visual cortex. Therefore, the present study was undertaken to investigate the changes of VEP induced by GL kindling in rats. In addition, the effects of antiepileptic drugs on the changes of VEP induced by GL kindling and the GL-kindled seizure were studied. The amplitudes of early VEP components (P_1-N_1, N_1-P_2) were significantly augmented by completion of GL kindling. VEP afterdischarge (AD) duration was also prolonged by GL kindling. However, no significant changes were observed with VEP latency. Sodium valproate, carbamazepine, clobazam, zonisamide and ethosuximide caused no significant effect on the amplitudes of early VEP components, however, these drugs showed a significant reduction in the amplitudes of late VEP components (P_3-N_3, N_3-P_4) and VEP AD duration. In addition, these antiepileptic drugs except ethosuximide caused a dose-dependent inhibition of seizure stage and AD duration observed in the GL-kindled rat. These findings indicate that this GL-kindled rat is a reliable experimental model for photosensitive epilepsy and for evaluating the efficacy of antiepileptic drugs.

O-040

Role of coniditioning timing in induction of cocaine place preference in rats

NAOYUKI HIRONAKA, NOBUAKI TAKAHASHI, MICHIO ITASAKA, YUJI TAKANO, TOMOKO TANAKA, MIWAKO KOIZUMI

Shimojo Implicit Brain Function Project, ERATO, JST, Japan

Conditioned place preference (CPP) is a type of association learning between the drug effects and the envionmental stimuli. Here we report what aspects of drug effects are conditioned is dependent on conditioning timing, which reflects pharmacokinetics of the drug. Using three-compartment CPP boxes, rats were placed in one compartment either, 0-30min, 30-60min, and 0-60min after intraperitoneal injection of cocaine at 15mg/kg, 7-8 rats per each group. After six times of conditioning (cocaine 3times, saline 3times, alternatively), rats in the 0-30min group showed the most marked preference for the cocaine-paired side. Rats in the 30-60 group showed slight aversion, and in the 0-60min group showed either preference or aversion. However, when cocaine at 15mg/kg was administered again after six times of extinction, rats in the 0-60min group showed the most marked preference (""primimg"" effect). The ""priming"" effect of 0-30min group was weaker than that of 0-60min group. In the 30-60min group, the aversion was enhanced after cocaine re-administration. These results suggest the rise of blood (and brain) level of cocaine leads to preference, the fall leads to aversion, when associated with the environmental stimuli. Experiencing both the riase and fall of cocaine level under the certain environment may increase susceptibility to the relapse of drug-seeking.

O-041

Effect of gabapentin on sleep-wake cycle in rats.

YASUHIRO TAKEDA[1], SHIN TOKUNAGA[1], ASAE OHMORI[1], MASAHIRO HIRASE[1], KATSUO TOIDE[2], CHIAKI KAMEI[1]

[1]Department of Medicinal Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, [2]Discovery Biology Research, Pfizer Global Research and Development, Nagoya Laboratories, Pfizer Inc., Aichi, Japan

Neuropathic pain is characterized by chronic pain in addition to other sensory abnormalities. Patients with neuropathic pain are sometimes resistant to NSAIDs and opiates. Therefore, antidepressants and anticonvulsants are empirically used to treat these patients. Gabapentin is currently used in the treatment of neuropathic pain. However, it has been reported that gabapentin is occasionally associated with somnolence and sleepiness. On the other hand, vanilloid receptor 1 (VR1) is being watched as the target of pain relief, and VR1 antagonists are effective for the animal models of chronic pain. In the present study, we studied the effects of gabapentin and VR1 antagonist, N-(4-Tertiarybutylphenyl)-4-(3- cholorphyridin-2-yl)tetrahydropyradine-1(2H)-carbox-amide (BCTC) on sleep latency, sleep-wake cycle and delta activity in comparison with those of flunitrazepam. Rats were anesthetized with pentobarbital sodium and the electrodes were chronically implanted into the right frontal cortex and the dorsal neck muscle. At least 7 days were allowed for recovery from the surgery. EEG and EMG were recorded for 6 hours after drug administration. SleepSign Ver.2.0 was used for sleep-wake state analysis and power spectrum analysis of EEG. Both gabapentin and flunitrazepam caused a significant decrease in sleep latency at a dose of 10 mg/kg and 0.3 mg/kg, respectively. In addition, these drugs caused a decrease in total wake time and increase in total NREM sleep time. Gabapentin also increased delta activity different from flunitrazepam. However, BCTC showed no significant effects on the total wake time, total NREM sleep time and delta activity. These results suggest that gabapentin may improve sleep quantity and quality in patients suffering from insomnia.

O-042

Cell Biological Characterization of a Multi-Domain Adaptor Protein, Vinexin, in Neurons

KOH-ICHI NAGATA[1], HIDENORI ITO[1], IKUKO IWAMOTO[1], KOUSUKE MIZATANI[2,3], RIKA MORISHITA[1], TAKASHI DEGUCHI[2], YOSHINORI NOZAWA[3], TOMIKO ASANO[1]

[1]Department of Molecular Neurobiology, Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center, Kasugai, Japan, [2]Department of Urology, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan, [3]Gifu International Institute of Biotechnology, Gifu, Japan

Vinexin is an adaptor protein supposed to play pivotal roles in cell adhesion, cytoskeletal organization and signaling. At least three splice variants, vinexinα, β and γ, have so far been reported. In spite of the possible importance, properties and functions of vinexin in neuronal cells has not been analyzed when compared to epithelial and mesenchymal cells. We show that vinexin isoforms are expressed in the rat brain in developmental stage-dependent manners. In primary cultured rat hippocampal neurons, vinexin is enriched at synapses and filopodia in growth cones. Vinexinβ is reported to be phosphorylated by extracellular signal-regulated kinase (ERK) at Ser189, which is equivalent to Ser593 of vinexinα. To analyze the physiological significance of the phosphorylation, we made a site- and phosphorylation state-specific antibody to monitor the ERK1/2-mediated phosphorylation of vinexinβ at Ser189 in the cultured hippocampal neurons, and the phosphorylation signal was detected at synapses but not at filopodia in growth cones. Since active ERK was also co-localized with vinexin at synapses, the ERK-signal is likely to be involved in the regulation of vinexin-dependent cellular processes in synapses. On the other hand, the phosphorylation was hardly detected in neurons cultured for 3 days, suggesting the presence of yet unidentified regulatory mechanism of vinexin at the growth cone.

O-043

Translational control of γ-secretase activity by GCN2/eIF2α/ATF4 pathway

TOSHIYUKI NAKAGAWA, TERUHIKO MITSUDA, YOSHIKA HAYAKAWA, MASANORI ITOH

Department of Neurobiology, Gifu university Graduate School of Medicine

Alzheimer disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by impairment of memory, cognition, behaviour, and social correctness. From the genetic and biochemical approaches, five genes; Presenilins (PS1 and PS2), Pen2, Aph1, and Nicastrin, are established in influencing amyloid-β (Aβ) production. Polymorphism in the PS1 promoter could affect the expression of PS in neurons, however, γ-secretase activity regulated by transcription factors remains obscure. Here we show that full length and endoproteolytic fragments of PS1 are up regulated by ATF4 controlled translationally via phospharylation of eukaryotic initiation factor2α (eIF2α). This up-regulation of PS was confirmed in vitro: HEK293 cells by ER stress and amino acid limitation (leucine and lysine deprivation), and in vivo: mouse kidney by ER stress and mouse brain by feeding leucine deficient diets. Additionally, chromatin immunoprecipitation analysis and an electrophoretic mobility shift assay indicate that ATF4 binds in 5' region of human PS1 gene by amino acid limitation. Furthermore, the secretion of Aβ (1-42) is increased by amino acid limitation in HEK293 cells, but not in ATF4 knockdown cells. Thus, indispensable amino acid may control γ-secretase activity via translational and transcriptional mechanisms regulated by eIF2α kinases contributing Aβ production.

O-044

Phosphorylation of $GABA_B$ receptor subunits by 5´-AMP-activated protein kinase and its regulation

NOBUYUKI KURAMOTO[1,2], Lan Huang[3], Zsolt Horvath[2], Benjamin Fairfax[4], Megan Wilkins[4], Trevor Smart[4], Edward Cooper[2], Stephen Moss[2], Kiyokazu Ogita[1]

[1]Dept of Pharmacology, Setsunan University, Osaka, Japan , [2]Dept of Neurosecience & Neurology, Univ of Pennsylvania, Philadelphia PA, USA, [3]Dept of Physiology & Biophysics Univ of California, Irvine CA, USA, [4]Dept of Pharmacology, University College London, London, UK

$GABA_B$ receptors mediate slow and prolonged synaptic inhibition in the brain, and are members of the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily. To date 2 $GABA_B$ receptor subunits have been identified, $GABA_BR1$ and $GABA_BR2$, and unlike other members of the GPCR superfamily functional $GABA_B$ receptors are heterodimers formed between these 2 proteins. It is also emerging that $GABA_B$ receptors utilize unique modes of cellular regulation compared to other monomeric GPCRs. Specifically, $GABA_B$ receptors are very stable entities on neuronal plasma membranes, and do not undergo agonist-induced phosphorylation or internalization. Here we have investigated the role of 5´-AMP activated protein kinase (AMPK), as an endogenous regulator of $GABA_B$ receptor function. Using a combination of molecular approaches we have established that AMPK associates with $GABA_B$ receptors in the brain via a direct interaction with the cytoplasmic tail of $GABA_BR1$. Using mass spectrometry coupled with site specific mutagenesis, we have identified multiple phosphorylation sites for AMPK within the cytoplasmic tails of both $GABA_BR1$ and R2. Moreover, it is evident that the activation of AMPK regulates the cell surface stability of $GABA_B$ receptors, and their functional coupling to K^+ channels. Together our results highlight a novel role for AMPK in regulating the functional properties of $GABA_B$ receptors, by direct phosphorylation. Given the role of AMPK as a sensor of cellular stress this potential mechanism may be relevant in regulating the efficacy of synaptic inhibition under anoxic conditions and during periods of high synaptic activity.

O-045

Alteration of pteridine levels in homozygous mutant mice for the sepiapterin reductase gene

CHISATO TAKAZAWA[1], HIROSHI ICHINOSE[1], KENGO FUJIMOTO[2], SETSUKO KATOH[2]

[1]Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan, [2]Department of Biochemistry, Meikai University School of Dentistry, Sakado, Japan

Tetrahydrobiopterin (BH4) is an essential cofactor for tyrosine hydroxylase (TH), tryptophane hydroxylase (TPH), and phenylalanine hydroxylase. Since TH and TPH are the rate-limiting enzymes for neurotransmitters, such as dopamine, serotonin, noradrenaline, and adrenaline, a proper level of BH4 is necessary for normal regulation of neurotransmissions. BH4 is synthesized from GTP by three sequential steps. Sepiapterin reductase (SPR) catalyzes the final step, the conversion of 6-pyruvoyltetrahydropterin (PTP) to BH4. We now report on knockout mice for the SPR gene. The SPR knockout mice were obtained from Lexicon Genetics Incorporated. Homozygous mutant (*Spr*$^{-/-}$) mice showed low BH4 levels and accumulations of neopterin in the brain, liver and kidney. The magnitude of reduction in the brain was different from those in the liver and kidney. Although the BH4 levels in the liver and kidney of *Spr*$^{-/-}$ mice were almost 10% of the wild type, the BH4 level in the brain of *Spr*$^{-/-}$ mice remained 30% of the wild type. *Spr*$^{-/-}$ mice may be able to maintain a little amount of BH4 in some way which doesn't depend on SPR. A side pathway catalyzed by aldose reductase and carbonyl reductase had been proposed. To examine the BH4 synthesis by the side pathway, we measured the production of BH4 from sepiapterin, a major substrate of SPR, or PTP using homogenate from the brain. The results showed very low activities for BH4 production in *Spr*$^{-/-}$ mice tissues, and it was supposed that those activities were insufficient to explain the brain BH4 level in the *Spr*$^{-/-}$ mice. These results suggest that aldose reductase and carbonyl reductase cannot sufficiently compensate for SPR in BH4 biosynthesis, and that the other alternative pathway may exist.

O-046

The role of CaMKII in neuronal functions revealed by inactivated knock-in mouse

YOKO YAMAGATA[1,2], Hiroyuki Sakagami[3], Keiji Imoto[1,2], Kunihiko Obata[4], Keizo Takao[5], Tsuyoshi Miyakawa[5], Yuchio Yanagawa[6]

[1]Natl. Inst. for Physiol. Sci., Okazaki, Japan, [2]SOKENDAI, Okazaki, Japan, [3]Tohoku Univ., Sendai, Japan, [4]RIKEN, Wako, Japan, [5]Kyoto Univ., Kyoto, Japan, [6]Gunma Univ., Maehashi, Japan

Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) is one of the most abundant protein kinase in the central nervous system and a key mediator of intracellular Ca^{2+} in response to various stimuli. CaMKII is involved in many neuronal functions including synaptic plasticity and higher brain functions. However, which protein function of CaMKII, i.e., protein kinase activity, calmodulin-binding capacity or multimeric structure interacting with other proteins, is responsible for such neuronal functions remains to be elucidated yet. To clarify specifically the role of protein kinase activity of CaMKII, we engineered knock-in mice with the inactivated α subunit of CaMKII by replacing Lys-42 with Arg-42. As expected, CaMKII activity was selectively reduced, while CaMKII subunit protein levels were comparable to those of wild type controls in homozygous mutants. In situ hybridization revealed normal expression patterns of CaMKII subunit mRNAs, including dendritic localization of CaMKIIα mRNA in homozygous mutants. Behavioral analyses revealed hyperactivity, increased social interaction and reduced anxiety-related behaviors in homozygous mutants. These results indicate that protein kinase activity of CaMKIIα and its substrate protein phosphorylation seem to be essential for normal functioning of the brain. Further analyses of these mice will be presented in the meeting. Supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science (KAKENHI, #17500218).

O-047

Topology model for the high-affinity choline transporter by site-directed chemical labeling

YUJI KUBO, Haruhiko Yamada, Takashi Okuda, Tatsuya Haga

Institute for Biomolecular Science, Faculty of Science, Gakushuin University, Tokyo, Japan

The high-affinity choline transporter (CHT1) mediates choline uptake, which is the rate-limiting step in acetylcholine synthesis. CHT1 is expressed specifically in cholinergic neurons. It is a member of the SLC5 family of Na^+-dependent transporters, and is predicted to comprise 13 transmembrane domains with an extracellular amino terminus and an intracellular carboxyl terminus, but it remains to be confirmed experimentally. We examined the transmembrane topology of human CHT1 by measuring the reactivity of selected cysteine residues with the sulfohydryl-specific biotinylation reagent: *N*-biotinylaminoethyl methanethiosulfonate (MTSEA-biotin). CHT1 was expressed in HEK293 cells, and cell surface proteins were biotinylated in intact cells. Biotinylated proteins were precipitated by streptavidin gel and the precipitates were assessed by western blotting. CHT1 contains five cysteine residues: four predicted to reside within transmembrane domains and one extracellularly. Nonetheless, CHT1 was hardly precipitated by streptavidin unless cells were permeabilized before biotinylation. We next generated a series of CHT1 mutants each with a single residue replaced with cysteine in the predicted extracellular or intracellular regions (V5C, S39C, Y80C, and S108C). Each of these mutants retains both choline uptake and hemicholinium-3 binding activity comparable to those of the wild type. In contrast to the wild type, each of the mutants V5C and Y80C was efficiently precipitated by streptavidin in intact cells. Neither S39C nor S108C was precipitated in the same condition. These results suggest that the residues V5 and Y80 reside extracellularly; S39 and S108 intracellularly, supporting a topological model for CHT1 as a 13 transmembrane protein with the extracellular amino terminus.

O-048

Regulation of BACE1 function by reticulon 3 and reticulon 4-B/C

WATARU ARAKI[1], Kiyoko Murayama[1], Hideaki Kume[1], Haruhiko Akiyama[2], Fuyuki Kametani[2]

[1]National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan, [2]Tokyo Institute of Psychiatry

BACE1 is a membrane-bound aspartyl protease critically involved in the generation of amyloid β-protein (Aβ). Inhibition of BACE1 is considered as one of the feasible therapeutic strategies for Alzheimer's disease. However, it is unclear how BACE1 activity is regulated in the brain. To gain insight into this issue, we used proteomic methods to search for BACE1-interacting proteins in human neuroblastoma SH-SY5Y cells, which overexpress BACE1. We identified reticulon 4-B (RTN4-B; Nogo-B) as a BACE1-associated membrane protein. Co-immunoprecipitaion experiments confirmed a physical association between BACE1 and RTN4-B, RTN4-C (Nogo-C), and their homologue reticulon 3 (RTN3). Overexpression of these reticulons (RTNs) resulted in a 30-50% reduction in the secretion of both Aβ40 and Aβ42 from cells expressing Swedish mutant amyloid precursor protein (APP), but did not affect Aβ secretion from cells expressing the APP C-terminal fragment. These results indicate that the RTNs can inhibit the β-site cleavage of APP by BACE1. We additionally observed a similar interaction between the RTNs and the BACE1 homologue BACE2. Because RTN3 and RTN4-B/C are substantially expressed in neural tissues, our findings suggest that they play important roles in the regulation of BACE1 function and Aβ production in the brain.

P1-B-001

Effect of atypical antipsychotics on the production of cytokines, NO and ROS by activated microglia

TAKAHIRO KATO[1], SADAYUKI HASHIOKA[1], AKIRA MONJI[1], KEIJI YASUKAWA[2], SHIGENOBU KANBA[1]

[1]Department of Neuropsychiatry,Graduate school of Medical Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [2]Department of Bio-function Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Microglia has recently been regarded to be a mediator of neuroinflammation by releasing proinflammatory cytokines, nitric oxide and reactive oxygen species (ROS). Microglia thus plays an important role in the pathology of neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). The pathological mechanisms of schizophrenia remain unclear while some recent neuroimaging studies suggest even schizophrenia may be a kind of neurodegenerative disease like AD and PD. There have so far been only a few studies on the relationship between microglia and schizophrenia. Atypical antipsychotic drugs (APDs) are becoming standard drugs for the treatment of schizophrenia because of their less adverse effects and more effectiveness for the negative symptoms of schizophrenia. We thus investigate the effects of atypical APDs on the production of proinflammatory cytokines, nitric oxide and ROS by activated microglia, and also try to clarify the molecular mechanisms underlying these effects. As compared with haloperidol, a typical conventional APD, several kinds of atypical APDs significantly inhibited the production of proinflammatory cytokines such as IL-1beta, IL-6 and tumour necrosis factor alpha(TNF-alpha), and nitric oxide by lipopolysaccharide(LPS)+Interferon-gamma stimulated microglia. These results suggest that atypical APDs may have more beneficial effects on proinflammatory conditions in the CNS which may play a crucial role in the pathology of schizophrenia.

P1-B-002

Aripiprazole投与ラット脳におけるapoptosis関連cytokine mRNA発現量の変化

菊山裕貴[1,2]、吉田祥[1]、花岡忠人[1]、米田博[1,2]

[1]大阪医科大学神経精神医学教室、[2]大阪精神医学研究所新阿武山病院

【目的】統合失調症は進行性に脳皮質の体積減少が認められ、apoptosis抑制cytokineであるBcl-2の発現低下や、Bax(apoptosis促進cytokine)/Bcl-2比の上昇が報告されていることから、体積減少にはapoptosisあるいはsub-lethal apoptotic activityの関与が想定されている。Olanzapineは Bcl-2の発現を上昇し、統合失調症の脳皮質の体積減少を防止することが報告されており、apoptosisを抑制するような神経保護作用は統合失調症の進行を遅らせる可能性がある。Bcl-2は5HT-1A agonistであるBAYX 3702でも発現上昇が認められる。Aripiprazoleは5HT-1A partial agonist作用を持つ抗精神病薬であり、OlanzapineやBAYX 3702のようにBcl-2の発現上昇させる可能性が考えられ、今回Aripiprazole投与によるapoptosis関連cytokineの変化について検討した。

【方法】Aripiprazoleをmale wister rat (250-300g)6匹に3mg/kgの投与量で、1日1回28日間連日腹腔内投与し、最終投与2時間後に脳を取り出し、左海馬を試料とした。対照群には生理食塩水を投与した。得られた試料を定量的RT-PCR法によりBax、Bcl-2のmRNA発現量を測定した。

【結果】Aripiprazole投与群におけるBcl-2 mRNA発現量はHouse keeping geneであるGAPDH発現量を1として0.0227対照群では0.0091であり、Aripiprazole投与群において有意にBcl-2 mRNA発現上昇が認められた(P=0.0435)。Bax mRNA発現量には両群に差は認められなかった。Bax/Bcl-2比はAripiprazole投与群で0.763、対照群では1.245であり、Aripiprazole投与群で有意に比の低下を認めた(P=0.0409)。

【結論】Aripiprazoleはapoptosis調節cytokineであるBcl-2の発現量を上昇させることによりBax/Bcl-2比を低下させ、apoptosisを抑制する神経保護作用を持つことが示唆された。

P1-B-003

Novel Object Recognition Testにおける MK-801 誘発認知機能障害に対する抗精神病薬の作用

唐沢淳一、茶木茂之

大正製薬（株）・医薬研究所・創薬薬理

【目的】近年、統合失調症における認知機能の重要性が指摘されており、認知機能障害を標的とした治療法の開発が求められている。統合失調症のモデル動物の作製には、ヒトにおいて統合失調症と類似した症状を引き起こすことから、NMDA 受容体拮抗薬が繁用されている。今回我々は、NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 の投与によって引き起こされる認知機能障害に対する各種抗精神病薬の作用を評価した。【方法】実験には Wistar 系雄性ラット（9 ～ 10 週齢）を使用した。認知機能は Novel Object Recognition Test により評価した。すなわち、MK-801 (0.1 mg/kg, i.p.) をラットに投与し、20 分後（training）および 120 分後（test）に 2 種類のオブジェクトを 5 分間探索させた。Test session では一方のオブジェクトを新規オブジェクトに変更した。新規オブジェクトの探索時間の増加を認知機能の指標とした。被検薬は MK-801 の投与 10 分前に腹腔内投与した。【結果】溶媒投与群では、新規オブジェクトに対する探索時間が有意に増加したのに対して、MK-801 投与群では既知オブジェクトと新規オブジェクトの探索時間に差は認められず、認知機能障害が引き起こされたことが確認された。非定型抗精神病薬であるクロザピンおよびオランザピンは用量依存的に MK-801 で減少した新規オブジェクトに対する探索時間を増加させた。一方、定型抗精神病薬であるハロペリドールは MK-801 による認知機能障害を改善しなかった。【結論】以上の結果から、ラット Novel Object Recognition Test において MK-801 投与によって引き起こされる認知機能障害が非定型抗精神病薬で改善されることが明らかとなった。

P1-B-004

リスペリドン投与ラットの体重変化に対する検討

太田深雪[1]、森啓至[2]、中島昭[2]、金子葉子[2]、高見悟郎[2,3]、太田明[2]

[1]公立陶生病院神経精神科、[2]藤田保健衛生大学医学部第 1 生理学講座、[3]杁ヶ池メンタルクリニック

【目的】本研究では、リスペリドン 0.1 mg/kg/day を連続 21 日間皮下注したラットでは vehicle 投与群に比し食餌摂取量が増加するものの体重増加が伴わない現象を、リスペリドン投与により引き起こされる体温低下の観察事象より説明しようと試みた。【方法】Sprague-Dawley ラット（8 週齢、雄）に連続 21 日間リスペリドン 0.01 或いは 0.1 mg/kg/day（朝、夕 2 回投与）を皮下注した。リスペリドン 0.05 mg/kg を午前 9 時に投与し、1 時間後の直腸温を毎朝測定した。投与開始後 21 日目夕のリスペリドン皮下注後、血清、白色脂肪組織（WAT）、褐色脂肪組織（BAT）、骨格筋、肝を採取し、血中脂質を測定すると共に、上記組織において熱産生と脂肪代謝に関与する物質群の mRNA 発現量を定量的 real-time PCR を用いて測定した。【成績】リスペリドン 0.05 mg/kg 皮下注によるラット直腸温低下を連続 21 日間観測した。リスペリドン 0.1 mg/kg/day を 21 日間皮下注されたラットにおいて、血清遊離脂肪酸濃度は vehicle 投与群に比し有意に低値を示した。WAT における脱共役蛋白 3、ミトコンドリア産生を促進させる peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ coactivator 1 α、脂肪細胞での熱産生のための脂肪の消去を促進させる PPAR α、脂肪合成に関与する酵素群（アセチル CoA カルボキシラーゼ α、脂肪酸合成酵素、グリセロール-3- リン酸アシルトランスフェラーゼ）、ホルモン感受性リパーゼ、並びに β 1- アドレナリン受容体の mRNA 発現量が vehicle 投与群に比し有意に増加した。【結論】リスペリドン投与群においては、リスペリドン皮下注による体温低下に対応して WAT における熱産生を上昇させるため、WAT での脂肪消費が増加することで WAT での脂質の貯蔵が減少し、その結果食餌摂取量の増大にもかかわらず、体重の増加が随伴しなかったものと推論された。

P1-B-005

統合失調症の前頭前野における ubiquilin の検討

石川正憲、水上勝義、朝田隆

筑波大学臨床医学系精神医学

Ubiquilin はユビキチン化蛋白のプロテゾームにおける分解に関与していることが知られており、代表的な進行性認知症疾患である Alzheimer 病の病因との関連でも注目されている。その一方でマウスの ubquilin は Plic とも呼ばれ、$GABA_A$ 受容体の発現やその安定性の制御に深く関与していることが報告されるようになった。これまで我々は、剖検脳を用いた検討から、統合失調症の前頭前野における $GABA_A$ 受容体の変化を報告してきた。こうした知見を踏まえて今回は、統合失調症の剖検脳前頭前野皮質における ubiquilin の変化について Western blotting を用いて検討した。[対象と方法] 対象は統合失調症 (11 例) 及び健常対象群 (12 例) の剖検脳前頭葉皮質 (Broadmann 9) である。Ubiquilin を認識する特異抗体を用いて Western blotting による検討を行った。同時に ubiquitin を認識する特異抗体を用いて同様の検討を行った。尚、本研究は本学の倫理委員会の承諾を得て行われた。[結果] 統合失調症では正常対象群と比較し ubiquilin の低下が認められたが、ubiquitin の発現は変化が認められなかった。[考察] Ubiquilin は $GABA_A$ 受容体の安定化に重要な働きを持つと報告されている。従来から統合失調症の前頭前野では、$GABA_A$ 受容体の異常が報告されており、本研究でみられた ubiquilin の低下は、統合失調症の前頭葉皮質における GABA 受容体の変化との関連する可能性が示唆された。

P1-B-006

抗精神病薬による神経保護作用の機序

黒澤茂樹、今井智之、鵜飼渉、石井貴男、小野貴文、吉永敏弘、斉藤諭、橋本恵理、池田官司、齋藤利和

札幌医科大学神経精神医学講座

【目的】:統合失調症治療薬における，非定型抗精神病薬の陰性症状や認知機能障害の改善効果の高さについては，近年，それらの薬剤の神経細胞保護効果との関連が推察され，さまざまな解析が進められている。しかしながら，抗精神病薬による，陽性症状，陰性症状，および認知障害の改善効果のメカニズムについて，細胞機能変化の側面から説明する試みはほとんどなされていない。これまでに我々は，培養神経細胞を用いるなどして，定型、非定型抗精神病薬における神経細胞障害性の違いについて報告してきた。今回，統合失調症の脳病態との関連が推察される細胞ストレスモデルとして，グルタミン酸障害，無血清障害，および小胞体ストレスの各評価系を作製し，それぞれの細胞ストレスに対する，各抗精神病薬の神経細胞保護効果の違い，ならびに保護効果の細胞内メカニズムについて解析・検討を実施した。【方法】: 本実験は，札幌医科大学動物実験指針に従い，動物に無用な苦痛を与えないよう配慮して行った。培養神経細胞は胎齢 18.5 日のラット胎仔より脳を取り出し，皮質を分離・分散後，B27 含有培地に懸濁し，8-12 日間培養したものを用いた。グルタミン酸、無血清，およびタプシガルジン誘発細胞障害に及ぼす影響を，MTT 法および LDH 法で評価した。加えて，細胞内 NMDA 受容体シグナル伝達系，および栄養因子シグナル伝達系変化について，関連分子の活性化型蛋白質特異的抗体を用いた western blotting 法で確認した。【結果・考察】: 各細胞ストレスモデルに対して，抗精神病薬は保護的効果を示した。しかしながら，効果を示す細胞ストレスの種類とその程度については，各薬剤で異なっていた。また，神経細胞保護作用における各薬剤の細胞内作用機序の違いについては NMDA レセプタ-のサブタイプへの作用の違い、および，小胞体機能に及ぼす影響の違いが関与していることが推察された。加えて，神経保護作用に共通して関わる神経細胞内のシグナル伝達系の変化として，BDNF を含む栄養因子シグナル伝達系分子の活性化の関与が示唆された。

P1-B-007

精神疾患における前頭前野でのカルシウム結合蛋白発現ニューロンの変化

酒井努[1,2]、大嶋明彦[1]、中里洋一[3]、秋山治彦[2]、池田研二[4]、三國雅彦[1]

[1]群馬大学大学院医学系研究科　脳神経精神行動学、[2]東京都精神医学総合研究所、[3]群馬大学大学院医学系研究科　病態病理学、[4]慈圭精神医学研究所

【目的】躁うつ病 (BPD) や統合失調症 (SCZ) の病因として Dopamine や Serotonin などの神経伝達異常の可能性が示唆されている。しかし、これまでの死後脳研究では往々にして自殺例が含まれており、素因的な検証を行う際には抑うつ状態が推測される自殺例を含まない検討が必要であると考えられる。今回、我々は抑制系の機能を担っている GABA 系 neuron に着目し、その機能異常が精神疾患発症のメカニズムに関連があるのではないかとの仮説を立て、自殺例を含まない症例を免疫組織化学的に検証した。【対象・方法】対照者 6 例、および自殺例を含まない双極性障害（BPD）6 例、統合失調症（SCZ）7 例の死後脳を対象とした。前頭前野（Brodmann9 野）の切片を Calcium binding proteins(CBPs)、すなわち Calbindin(CB),Calretinin(CR),Parvalbumin(PV) に対する酵素抗体法で染色し、陽性細胞密度 (/mm2) と大きさ (μ m2) を集計した。【結果】各群で CBPs 陽性細胞密度に有意差はなかったが、SCZ で 2 層 CB 陽性細胞密度の減少傾向 (mean 31.28,p=.086) があった。陽性細胞 size では、BPD で CB 陽性細胞 size 減少 (mean 69.48,p=.023)、CR 陽性細胞 size 増大 (mean 79.45,p < .01)、SCZ で CB,CR,PV 陽性細胞 size 減少 (CB mean 54.67,p < .01; CR mean 55.14,p < .01; PV mean 132.33,p < .01) があった。【考察】今回の結果では BPD,SCZ において過去の報告と同様の傾向が見られた。BPD の 2 層では小型神経細胞数の減少が報告されているが、今回の所見では同疾患における CBPs 陽性細胞密度は不変であった。GABA にも種々のサブタイプがあるため、別の分子マーカーを用いた検討が必要である。SCZ では Dopamine 系や Serotonin 系だけなく、CBPs 陽性の GABA 系 neuron の減少による抑制機能の低下が発症に関わっているのではないかとも考えられる。

P1-B-008

Assessment of Fos activation in mice under-expressing the NR1 NMDA receptor subunit

KEN INADA[1], Hidehiro Oshibuchi[1], Jun Ishigooka[1], Duncan Gary[2]

[1]Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan, [2]Department of Psychiatry, The University of North Carolina, NC, USA

Reduced NMDA receptor function has been hypothesized to contribute to the pathophysiology of schizophrenia. A mouse line has been developed that expresses low levels of the NR1 subunit of the NMDA receptor. These mice exhibit some altered behavioral characteristics that may be relevant to positive and negative symptoms of schizophrenia. In the clinical treatment of schizophrenia, the atypical antipsychotic drug clozapine has a superior effect to attenuate the negative symptoms than typical antipsychotic drugs such as haloperidol. According to the NMDA receptor hypofunction hypothesis, this superiority may relevant to NMDA receptor. In order to study role of the NMDA receptor in antipsychotic drug-induced Fos, the effects of haloperidol and clozapine on Fos induction in NR1-hypomorphic mice were investigated.Mice were injected haloperidol, clozapine or saline and were perfused. The brains were stained by immunohistochemical procedure with anti-Fos antibody and Fos expression was analyzed.Compared to saline, haloperidol induced Fos expression in cingulate cortex, lateral septum, nucleus accumbens, caudate putamen and central nucleus amygdala. Clozapine showed Fos induction in lateral septum, caudate putamen and central nucleus amygdala. There were no differences in the levels of Fos induction between wild type and NR1-hypomorphic mice for either antipsychotic drug.The data demonstrate differences in effects of brain activation by haloperidol in comparison to clozapine in mice. Effects of clozapine on Fos are different in mice compared to reported effects of the drug in rats. The similar induction of Fos in wild type and NR1 deficient mice for haloperidol and clozapine suggest that NMDA receptor activation is not involved in these actions of the drugs to induce Fos.

P1-B-009

統合失調症死後脳前頭前野における Proliferation cell nuclear antigen (PCNA) の検討

福武将映[1]、柳雅也[1]、北村登[2]、橋本健志[3]、毛利健太郎[1]、白川治[1]、前田潔[1]

[1]神戸大院・医・精神神経、[2]神戸市立中央市民病院精神神経科、[3]神戸大学医学部保健学科

はじめに)
神経発達障害仮説は、統合失調症において現在最も広く支持されている仮説である。神経発達とは、神経新生、シナプス形成、髄鞘形成、アポトーシスなど、さまざまな過程を含んでいる。妊娠後期の methylazoxymethanol acetate 投与により胎児神経新生を阻害したラットでは、統合失調症にみられるような行動異常や軽度の脳萎縮を示す(1)。また最近、統合失調症死後脳を用いた免疫組織学的な手法により、統合失調症の海馬において神経幹細胞の増殖が減少していることが報告された(2)。今回われわれは、統合失調症死後脳前頭前野を用いて、細胞増殖のマーカーのひとつである PCNA の免疫学的タンパク定量をおこなった。
方法および結果)
統合失調症 11 例、年齢・性別をマッチさせたコントロール 11 例を用い、死後脳眼窩部前頭前野より灰白質を抽出し、Western Blotting 法による PCNA のタンパク定量を行った。統計学的解析は Student-t 解析を用いた。結果、統合失調症群ではコントロールに比し、PCNA タンパク量は有意に減少していた。
考察)
PCNA は転写因子のひとつであり、DNA の複製時に発現量が増加する。その特性を用い、細胞増殖のマーカーとしてよく用いられる。死後脳研究においても、ハンチントン舞踏病において脳室下領域の細胞増殖が増加していることが PCNA の免疫組織および免疫定量により見出されている(3)。今回われわれは PCNA の免疫定量を用い、統合失調症死後脳前頭前野において PCNA のタンパク量が減少していることを見出した。このことは、統合失調症では脳における細胞新生が減少している可能性を示唆しているのかもしれない。
文献)
1) Flagstad P, et al, Neuropsychopharmacology. 11:2052-64(2004)
2) Reif A, et al, Mol Psychiatry. 5:514-22(2006)
3) Curtis MA, et al, Proc Natl Acad Sci USA. 100(15):9023-7(2003)

P1-B-010

RGS2 immunoreactivity was altered in schizophrenia

NAOKI NISHIGUCHI[1], Huxing Cui[1], Osamu Shirakawa[1], Noboru Kitamura[2], Masaya Yanagi[1], Masaaki Fukutake[1], Kentarou Mouri[1], Kiyoshi Maeda[1]

[1]The Department of Psychiatry and Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, [2]Department of Psychology and Neurology, Kobe City General Hospital

Objective: RGS family proteins are known to play a key role in G-protein mediated signal transduction. One member of this family, RGS4, has been proposed as candidate gene for schizophrenia. Several recent studies showed that RGS2 mRNA expression was significantly up-regulated in the rat brain by antipsychotic drug administration. Conversely, the RGS2 mRNA level was significantly down regulated by psychotropic drug administration, such as MK-801 and phencyclidine. These findings suggest alteration of RGS2 function might be involved in schizophrenia. To make it clear whether alteration of RGS2 function is involved in the biological susceptibility to schizophrenia, we investigated the RGS2 immunoreactivity in the postmortem brains of schizophrenia.Material and Method: Twenty-one prefrontal cortex (Brodmann Area 9) samples of postmortem brains (10 schizophrenia, 11 control) were used for western blot immunoquantification experiment. Preparation of brain tissue sample was performed according to previous description (Ono et al. 2002). The significant difference between the two groups was tested by Mann-Whitney U test. All significance level was set at p=0.05.Result: Comparing to control subjects, the RGS2 immunoreactivity was significantly decreased in the prefrontal cortex of schizophrenia. All levels of RGS2 immnoreactivity were normalized to the level of beta-actin.Conclusion: We found that RGS2 immunoreactivity was significantly decreased in prefrontal cortex (Brodmann Area 9) of postmortem brain of schizophrenia compared with controls. This result suggests that alteration of RGS2 function might be involved in schizophrenia.Reference: Ono et al, Mol Psychiatry (2002) 7, 1127-1132

P1-B-011

統合失調症死後脳におけるDARPP-32の免疫組織化学的検討

國井泰人[1,2]、楊巧会[1]、和田明[1]、池本桂子[1]、丹羽真一[1]

[1]福島県立医科大学医学部神経精神医学講座、[2]福島県立医科大学医学部病理学第二講座

DARPP-32はドーパミン受容体D1サブクラス及びNMDA受容体の活性を調節する主要分子であるため、ドーパミン系及びグルタミン酸系の二大システムの統合失調症における病態生理学的変化を考えると、DARPP-32を含むサーキット、あるいはカスケードは、統合失調症の病態の鍵である可能性があり、非常に興味深い分子として注目されている。2002年、統合失調症死後脳の前頭前野皮質（BA46）において、Western blot法によるDARPP-32タンパクの減少が報告された。しかしその報告はDARPP-32タンパクの減少がDARPP-32発現細胞の減少によるのか、細胞のDARPP-32発現量の減少によるのか、ということに関しては明らかにしていない。我々はより詳細に統合失調症におけるDARPP-32の異常を明らかにするために、統合失調症死後脳を用いて免疫組織化学的検討を行った。対象は、当講座精神疾患死後脳バンクにおいてホルマリン固定保存された統合失調症死後脳9例と、年齢、性別、死後脳時間等をマッチさせた健常対照群死後脳9例とし、それぞれ前頭前野皮質（BA46）、海馬、側坐核、尾状核、被殻をブロックとして切り出し、5μmのパラフィン切片を作成、LSAB（Labeled StreptAvidin Biotin）法による免疫染色を施行した。得られた染色パターンは画像解析ソフトウェア（WinROOF）を用いて、陽性細胞率、陽性細胞密度（BA46は1～6層、海馬はCA 1～4、歯状回についてそれぞれ測定）などについて定量化し、統合失調症群と健常対照群で比較検討した。本会ではその結果を報告するとともに、DARPP-32陽性のグリア細胞に注目し統合失調症の病態生理における意義について考察を加える。

P1-B-012

音性驚愕反応とそのプレパルスインヒビションは記憶機能・実行機能と関連する

功刀浩[1]、野口広子[1]、岡本洋平[2]、柳沢洋子[2]、田中美穂[3]、堀弘明[1]、橋本亮太[1,4,5]、廣中直行[2,6]

[1]国立精神・神経セ・神経研究所・疾病三部、[2]専修大・心理、[3]帝京大院・臨床心理、[4]阪大院・医・精神、[5]阪大院・医・子どものこころの分子統御機構、[6]科学技術振興機構下條潜在脳機能プロジェクト

【目的】音性驚愕反応 (startle response; SR) とそのプレパルスインヒビション (PPI) は、情動反応や感覚・運動ゲイティング機能をみる検査であり、不安がSRを増強させ、統合失調症などの精神疾患ではPPIが減弱していることなどはよく知られている。われわれは、これまでに日本の機器を用いて統合失調症においてPPIが減弱しており、陽性症状と関連することなどについて報告してきた。ところで、近年、統合失調症の中核症状として記憶機能や実行機能の低下を主体とした認知機能障害があることが指摘されている。しかし、健常者においてこれらの認知機能とSRやPPIとの関連をみた研究は殆どないため、検討を行った。【方法】対象は161人の精神科受診歴がない健常者である。性、年齢分布は男性37名（平均年齢40歳、SD14）、女性124名 (43歳、SD13) である。驚愕刺激（パルス）は115dB(40msec) のホワイトノイズで与え、そのプレパルスインヒビションは120msecまたは240msec先行して90dB(20msec) のプレパルスを入れることで測定した。記憶機能はWechsler記憶検査改訂版 (WMS-R) で測定し、実行機能はWisconsin card sorting test(WCST) を用いた。【結果】SRは男女間で有意差がなかったが、PPIは女性で低い傾向がみられた。男性の被検者数は少なかったため、女性について解析したところ、SRはWMSRの一般的記憶指標と強い正の相関がみられた ($r = 0.30, p = 0.001$)。プレパルスを120msec先行させた場合のPPIは、WMSRの注意・集中力 ($r = 0.19, p = 0.04$)、遅延再生 ($r = 0.24, p = 0.009$) と有意な正の相関がみられた。また、SRとPPIはWCSTによる実行機能と有意な負の相関を示した。【考察】以上から、音性驚愕反応やそのプレパルスインヒビションにおいて働いている感覚—運動ゲイティング機能は、精神疾患を発症していない健常者においても記憶機能や実行機能と関連する可能性を示唆する。

P1-B-013

No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia

YUICHIRO WATANABE, TATSUYUKI MURATAKE, NAOSHI KANEKO, AYAKO NUNOKAWA, TOSHIYUKI SOMEYA

Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a member of the neurotrophin family and plays important roles in the survival, maintenance and growth of neurons. Several studies have indicated that BDNF is likely to be related to the pathogenesis of schizophrenia. Recent genetic analyses have revealed that BDNF gene polymorphisms are associated with schizophrenia, although contradictory negative findings have also been reported. To assess whether three BDNF gene polymorphisms (rs988748, C132T and rs6265) could be implicated in vulnerability to schizophrenia, we conducted a case-control association analysis (349 patients and 423 controls) in Japanese subjects. The genotype and allele frequencies of rs98874 and rs6265 in the patients did not differ from those in the control subjects. Regarding the C132T polymorphism, there was a trend toward a higher frequency of the C/T genotype in patients than in control subjects (7.4% vs. 4.5%; p = 0.090). A similar tendency was also found for the T allele frequency (3.7% vs. 2.2%; p = 0.090). In haplotype analyses, there was no significant overall difference in the haplotype frequencies between the patients and control subjects. One individual haplotype, C-T-G, was significantly more frequent in patients than in control subjects (3.5% vs. 1.8%; p = 0.044), although the p value for the difference did not exceed the level of significance after Bonferroni correction for multiple testing (p = 0.132). Our results suggest that these three BDNF gene polymorphisms do not play major roles in conferring susceptibility to schizophrenia in a Japanese population. However, further studies assessing the associations between these BDNF gene polymorphisms and schizophrenia should be performed in several other ethnic populations.

P1-B-014

腫瘍壊死因子(*TNF- α*)遺伝子のプロモーター多型と統合失調症との関連研究

布川綾子、渡部雄一郎、村竹辰之、金子尚史、福井直樹、奈良康、染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

【目的】腫瘍壊死因子(Tumor necrosis factor- α ; TNF- α)は様々な機能を持つサイトカインであり、神経変性作用や神経保護作用を有するなど脳内でも重要な働きを果たしている。いくつかの研究により統合失調症患者の血中TNF-a濃度は対照群よりも高いことが示されている。*TNF- α* 遺伝子 (6p21.1-21.3) のプロモーター領域における-G308A多型は転写活性に影響を及ぼす機能的変異であり、-G308Aと統合失調症との関連が報告されている。しかし必ずしも一致した結果が得られておらず、さらなる研究が必要とされており、今回我々は *TNF- α* 遺伝子と統合失調症との関連研究を行った。【対象】患者・対照研究は患者265例および対照424例であり、伝達不均衡テスト (transmission disequilibrium test; TDT) 解析は83トリオを対象とし、統合失調症の診断はDSM-IVの基準に従って行った。【方法】対象者の末梢血から抽出したDNAを鋳型とし、*TNF- α* 遺伝子プロモーター領域の4多型 (-G238A、-G308A、-C857T、-T1031C) についてTaqMan法により遺伝子型を判定した。【結果】患者・対照研究では *TNF- α* 遺伝子プロモーター領域における上記4つの多型の遺伝子型およびアレル頻度には有意差がなく、両群間のハプロタイプ頻度にも有意な差を認めなかった。TDT解析においても、個々の多型、ハプロタイプともに伝達の偏りは存在しなかった。【考察】今回の結果から、日本人では *TNF- α* 遺伝子のプロモーター多型と統合失調症との関連は否定的であった。メタ解析によれば白人では-G308Aと統合失調症との有意な関連がみられたものの、アジア人では有意な関連が認められておらず、人種により疾患感受性が異なる可能性が示唆される。他の3つの多型は今回の研究を含めこれまでアジア人でのみ解析されておりいずれも関連を認めなかった。今後は、*TNF- α* 遺伝子と統合失調症の関連について様々な人種を対象とした研究が必要とされる。

P1-B-015

Involvement of pericentrin in the formation of neuronal primary cilia

KO MIYOSHI, Ikuko Miyazaki, Masato Asanuma

Department of Brain Science, Okayama University, Okayama, Japan

Disrupted-In-Schizophrenia 1 (*DISC1*) was identified as a novel gene disrupted by a translocation that segregated with schizophrenia and mood disorders. We previously screened a human brain cDNA library using the yeast two-hybrid system and identified a giant centrosomal protein, pericentrin/kendrin, as an interactor of the DISC1 protein. In this study, we analyzed *in vivo* expression of pericentrin in the mouse embryo. Pericentrin mRNA was preferentially expressed in the quiescent G_0 phase cells throughout the embryo. In the developing cerebral cortex, pericentrin mRNA was highly expressed in migrating cells of the intermediate zone, though proliferating neuroepithelial cells and mature neurons revealed a low expression level of pericentrin. The pericentrin protein was localized to the base of immotile primary cilia in several embryonic tissues including the pre-plate of the developing cerebral cortex, in agreement with a recent study demonstrating the involvement of pericentrin in primary cilia formation. Primary cilia with 9+0 axonemal microtubule ultrastructure are currently regarded to be important sensory organelles in eukaryotes, since several *C. elegans* and mammalian seven-transmembrane proteins are located at the plasma membrane of cilia. Specific subtypes of receptors such as somatostatin receptor 3 and serotonin receptor 6 are known to localize to neuronal primary cilia in certain regions of the mammalian central nervous system. Our results raise the possibility that pericentrin dysfunction may result in perturbed chemosensory function of neuronal primary cilia and increased vulnerability to psychiatric disorders.

P1-B-016

Support for the association between the TNXB locus and schizophrenia in a Japanese population

MAMORU TOCHIGI[1,2], Xuan Zhang[3], Jun Ohashi[3], Hiroyuki Hibino[1], Takeshi Otowa[1], Mark Rogers[1], Tadafumi Kato[2], Yuji Okazaki[4], Nobumasa Kato[1], Katsushi Tokunaga[3], Tsukasa Sasaki [1,5]

[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [2]Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, BSI, RIKEN, Saitama, Japan, [3]Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [4]Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Mie University, Mie, Japan, [5]Health Service Center, University of Tokyo, Tokyo, Japan

The chromosome 6p21 - 24 region, which contains the human leukocyte antigen (HLA) region, has been suggested as an important locus for a susceptibility gene for schizophrenia. Recently, a significant association between schizophrenia and the TNXB locus, located immediately telomeric of the NOTCH4 locus in the HLA region, was observed. Few studies have further investigated the region in schizophrenia. In the present study, we investigated the region in a Japanese population. Subjects included 241 patients with schizophrenia and 290 controls. 26 single nucleotide polymorphisms (SNPs) and the corresponding haplotypes were analyzed. As a result, exactly the same SNPs in the TNXB locus (rs1009382 and rs204887) as in the previous study were associated with schizophrenia ($p = 0.034$ and 0.034, respectively, uncorrected). A SNP (rs2071287) in the NOTCH4 locus and haplotype around it were also suggested to associate with the disease, consistent with another previous study ($p = 0.041$ and permutaion $p = 0.024$, respectively, uncorrected). Although these associations became insignificant after Bonferroni correction, the findings might provide support for the association of the TNXB locus or its adjacent region of the NOTCH4 locus with schizophrenia.

P1-B-017

レトロポゾンを用いた統合失調症原因遺伝子の同定

南光進一郎、赤羽晃寿、秦孝憲、関裕子、上野美華子

帝京大学医学部精神神経科

【はじめに】
統合失調症の分子遺伝学研究は隘路に陥っている。関連研究で取り上げられている候補遺伝子はゲノムワイドでおこなわれた連鎖研究のホットスポットになく、Dysbindin遺伝子の塩基変化は4年余りの精力的研究にもかかわらず見つかっていない。そして、ポストゲノム時代の研究の潮流は*塩基配列の変化を伴わない蛋白発現の変化*に移りつつある。われわれは、メチル化異常によるゲノム不安定性が統合失調症の病因であるとの仮説のもとに、転移因子の挿入領域を網羅的に探索し、挿入領域およびその近傍にある遺伝子を選抜することによって、疾患原因遺伝子の同定を試みている。本研究では、転移因子のうち、レトロポゾンAluの挿入領域について調査し、統合失調症におけるAluの病因的役割について検討した。
【対象と方法】
統合失調症11組のトリオ（患者とその両親）サンプルのゲノムDNAを対象とした。Alu特異的PCR法を用いて、レトロポゾンAlu挿入近傍領域の増幅を各サンプルについて行った。得られた増幅産物についてそれぞれ電気泳動を行い、メンブレンにブロッティングし、各種遺伝子をプローブとしたサザンハイブリダイゼーション法によって、遺伝子内あるいはその近傍に位置するAlu挿入領域の検出を行った。各トリオ間あるいはトリオ内で、バンドパターンを比較することによって、患者特異的Alu挿入領域または新規Alu挿入領域を同定した。
【結果および考察】
本研究によって、遺伝子内あるいはその近傍に位置していた患者特異的Alu挿入領域が得られ、すなわち疾患との関連が期待される遺伝子が選抜された。現在、選抜された遺伝子の近傍Alu挿入領域について、その詳細な位置決定を行っている。
本研究は帝京大学医学部遺伝子研究倫理委員会の承認を得て行われた。

P1-B-018

hOGG1遺伝子多型（Ser326Cys）と統合失調症の遺伝的関連研究

坂田深一[1]、新開隆弘[1,3]、直江由衣[1]、堀広子[1]、福中優子[1]、宇都宮健輔[1,4]、清水かずこ[1]、松本知万[1,5]、大森治[1,2]、中村純[1]

[1]産業医科大学医学部精神医学教室、[2]若戸病院、[3]下関造船三菱重工健康管理部門、[4]九州労災病院神経精神科教室、[5]日産

DNAが損傷を受ける原因として生体内で生じる活性酸素種（ROS）などによる酸化ストレスがある。これによる神経細胞の障害が精神神経疾患の病態に関与する可能性がある。human 8-oxoguanine DNA glycosylase (hOGG1)はDNA損傷の修復に大きな役割を果たしている。基礎研究では、326Serは326Cysに比べ約7倍のhOGG1酵素活性を有することが示されている（Takashi Kohno etal, 1998）。そこで我々は、hOGG1遺伝子（3p26.2）の機能的多型Ser326Cysが統合失調症の感受性遺伝子であるという仮説を立て、患者 - 対照試験を行った。尚、我々の知る限り、hOGG1遺伝子多型と統合失調症の関連研究は先例がなく、本研究が初めてのものである。方法；対象は、240人の統合失調症患者(平均年齢52.9 ± 11.2、男:50.4%、女：49.6%)、健常対照者198人（平均年齢55.0 ± 6.9歳、男:51.0%、女:49.0%）である。遺伝子型の決定にはABI PRISM® 7000 (Applied Biosystems)を用いたTaqMan法によった。解析にはχ 2検定を用いた。尚、本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、全被験者に文書を用いた説明を行い同意を得ている。結果；hOGG1 Ser326Cys遺伝子型の分配と統合失調症の発症との間には有意差を認めた(genotype: χ 2 = 6.04, df = 2, p = 0.049)。遺伝子頻度と統合失調症の発症との間には有意差は認めなかった(χ 2 = 0.03, df =1, p = 0.87)。遺伝子型の分配ではヘテロ接合体（Ser/Cys）の割合が、統合失調症群に比し正常対照群で突出していた。結語；我々の研究で、hOGG1 Ser326Cys遺伝子多型は統合失調症の発症に関与している可能性が示唆された。ヘテロ接合体がその中庸的な酵素活性をもって疾患感受性に対し防御的に働いている可能性が考えられた。

P1-B-019

Prostate Apoptosis Response Protein 4 (Par-4) 遺伝子と日本人統合失調症の関連解析

岸太郎[1]、池田匡志[1]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、山之内芳雄[1]、木下葉子[1]、川島邦裕[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]

[1]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室、[2]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

【目的】統合失調症の病態に Dopamine D2 receptor (D2R) が関係していることは広く知られている。近年 D2R の細胞内シグナルに関わる主要な分子として Prostate Apoptosis Response Protein 4 (Par-4) が同定された。Par-4 は神経細胞のアポトーシスに関連し、更に神経発達にも影響を与えることが示されている。そのため Par-4 は、統合失調症のドーパミン仮説と神経発達障害仮説に沿った分子であると考えられる。また 12q に位置する Par-4 の遺伝子座は、統合失調症の連鎖解析において報告されている疾患感受性領域とも合致している。そこで我々は Par-4 遺伝子と日本人統合失調症との関連研究を連鎖不平衡 (LD) の概念を用いて検討した。【方法】HapMap data より日本人の Par-4 遺伝子の SNPs の情報を抽出、Haploview3.2 を用いて LD evaluation を行い、"tagSNPs" を選出した。この "tag SNPs" について、DSM-IV-TR に基づき診断された日本人統合失調症 556 人と正常者 466 人の遺伝子型を決定し、allele/genotype-wise、haplotype-wise の関連解析を行なった。尚、本研究は三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って編成された藤田保健衛生大学、名古屋大学医学部の倫理審査委員会において承認を得ており、全対象者に文書を用いて、十分な説明を行ない、書面による同意を得て行なった。【結果】LD evaluation の結果 "tag SNPs" は 5 個選出された。そのうち 1 個の SNP は genotyping が確立できなかった。4 個の tag SNPs で解析したところ関連を認めなかった。【考察】現時点の結果では、Par-4 は日本人統合失調症の疾患感受性遺伝子として主要な役割を果たしていない可能性が示唆されている。現在残りの 1 個の "tag SNPs" の genotyping を再度確立中であり、発表時には gene-wide の関連解析の結果を示す予定である。

P1-B-020

Gene expression analysis of SELENBP1 in blood and brain in schizophrenia

YUKA YASUDA[1], SACHIE CHIBA[1,2,3], SATOKO HATTORI[3], TETSUO NAKABAYASHI[4], OSAMU SAITOH[4], MASATOSHI TAKEDA[1,5], HIROSHI KUNUGI[3], RYOTA HASHIMOTO[1,3,5]

[1]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, [2]Tokyo University of Agriculture and Technology Department of Biology and Life Science, Tokyo Technology Department of Biology and Life Science, Tokyo Japan, [3]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, , [4]Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, [5]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development

Schizophrenia is thought to have some genetic risk factors. Although the blood-based biomarkers have been investigated for the early detection and early intervention, any replicable biomarker has not identified. Recently, the up-regulation of selenium-binding protein 1 gene (SELENBP1) was found both in blood and brain in schizophrenia. Thus, SELENBP1 is thought to be a candidate peripheral biomarker for schizophrenia. In the present study, we attempted to replicate the gene expression analysis to confirm the up-regulation of SELENBP1 in a Japanese population. We measured the mRNA expression level of SELENBP1 in peripheral blood from 38 patients with schizophrenia and age-sex matched 36 control subjects by a quantitative RT-PCR method. In addition, we quantified the expression level of SELENBP1 mRNA in brain using 35 schizophrenics and age-sex matched 35 controls obtained from Stanley Brain Collection by a quantitative RT-PCR method. In our study, no significant difference in the expression level of SELENBP1 was observed both in blood and brain. Our results suggest that SELENBP1 may not be a most effective biomarker. We conclude that more replication studies in other sample sets will need to verify SELENBP1 as a biomarker of schizophrenia.

P1-B-021

統合失調症患者における病的多飲の発症とオレキシン1受容体（HCRTR1）遺伝子多型との関係について

福中優子[1]、新開隆弘[1,2]、堀広子[1]、松本知万[1,4]、宇都宮健輔[1,5]、坂田深一[1]、直江由衣[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,3]、中村純[1]

[1]産業医科大学、[2]三菱重工下関造船所、[3]若戸病院、[4]日産自動車健康保険組合、[5]九州労災病院精神科

統合失調症患者において、病的多飲を併発することはよく経験することであるが、その発症の機序については不明な点が多い。今までの我々の研究では、その発症に遺伝的な関与があることを示唆している（新開ら,2003)。オレキシンは摂食、飲水に関与しているペプチドであるが、ラットにオレキシンを投与するとアンギオテンシン2より長い時間にわたり引水を惹起することが分かっている。今回の研究で我々は、統合失調症患者における病的多飲・低ナトリウム血症の発症に関してオレキシン1受容体の遺伝子多型が関与している可能性があることを示唆した。方法:312人の統合失調症患者(病的多飲患者:65名、コントロール群：244名）を対象にABI PRISM ○ R7000(Applied Biosystems) を用いてTaqMan法にて遺伝子解析を行った。検定には$\chi 2$を用いた。本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ており、全被験者から文章を用いたインフォームドコンセント得た。結果：オレキシン1受容体イソロイシン408バリン遺伝子多型と統合失調症の水中毒患者の発症において有意な差が認められた。(genotype: $\chi 2$ =9.66 , df =2, p =0.008; allele: $\chi 2$ =7.8, df =1, p =0.005; odds ratio=0.53 ;95%confidence interval= 0.34-0.83) 結語：我々の研究でオレキシン1受容体イソロイシン408バリン遺伝子多型は、統合失調症の病的多飲発症に関与している可能性が示唆された。この結果は408バリンを危険因子とした先行研究（Meerabux ;et al 2005）とは反対の結果であった。この原因は不明であるが、対象（水中毒）の設定や患者背景（内服薬・喫煙）の違いが考えられるが明らかではない。なお408バリンの遺伝子機能におよぼす影響については良く分かっていない。いずれにせよ今後より大きなサンプルサイズを用いた検討が必要であると思われる。

P1-B-022

統合失調症とPPP3CC遺伝子との関連解析

堀内泰江[1,7]、古賀農人[1,7]、大槻露華[1,7]、石黒弘毅[1,7]、新井誠[2]、新里和弘[3]、糸川昌成[2,7]、村竹辰之[4,7]、染谷俊幸[4]、稲田俊也[5,7]、氏家寛[6,7]、有波忠雄[1,7]

[1]筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野、[2]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究部門、[3]東京都立松沢病院、[4]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[5]帝京大学附属市原病院、[6]岡山大学大学院医歯薬総合研究科精神神経病態学教室、[7]科学技術振興機構 (CREST)

【目的】Calcineurin（CN）は脳・神経系や免疫系の機能に重要な役割をもつ分子である。近年、CNの前脳特異的ノックアウトマウスが統合失調症様の症状を示すことが報告され、CNに関わる分子のシグナル伝達異常が統合失調症の発症に関与することが示唆されている。*PPP3CC* は、Calcineurin γ catalytic subunit (CNA γ) をコードする遺伝子で、*PPP3CC* のハプロタイプが統合失調症と関連があるという報告があったが、日本人サンプルでは関連を否定する報告がされている（Gerber et al.2003, Kinoshita et al 2005)。関連の追認解析は大きなサンプルサイズが必要と想定されている。本研究では、*PPP3CC* の関連について大きなサンプルサイズで検討した。

【対象および方法】統合失調症患者1639人、健常者1665名を対象とした。多型解析はHapMap Projectのデータより TagSNPを選出し、TaqMan法により遺伝子型を決定した。本研究は、筑波大学および共同実験施設の倫理委員会の承認を得て、被験者より説明のうえ書面にて同意を得て行われた。

【結果と考察】関連解析の結果、イントロン11に位置するSNP（rs2449340）において統合失調症患者群と対象群でアリル頻度に差がみられた（$p = 0.01$)。しかし、これまでの報告とは違うSNPなので、これをもって既報の関連の報告を支持するとは結論できない。今後、PPP3CCの遺伝子多型やハプロタイプの脳においてどのような影響を与えるか更なる機能的解析を加えて結論を得る予定である。

P1-B-023

fMRIを用いた統合失調症における視聴覚ターゲット検出課題時にみられる注意機能異常

松田哲也[1,2]、松浦雅人[3]、大久保起延[2]、大久保博美[2]、鹿中紀子[1,2]、本下真衣[4]、松島英介[4]、泰羅雅登[5]、小島卓也[1,2,6]

[1]玉川大学学術研究所脳科学研究施設、[2]日本大学・医・精神医学講座、[3]東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学、[4]東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学、[5]日本大学大学院総合科学研究科、[6]大宮厚生病院

統合失調症における視聴覚情報が同時入力されたときの処理異常をfMRIを用いて明らかにした。健常者15名と統合失調症患者12名を対象とした。なお、本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得ており、対象者ならびに保護者にはあらかじめ書面と口頭で研究内容の説明を行い、書面にて同意の得られた者を被験者とした。課題は、task setとターゲット検出の2つから成り立ち、task setをつくるtarget instruction時は注意の方向(視覚もしくは聴覚)ならびにターゲット(0-9の数字)を示した。ターゲット検出課題は視覚刺激と聴覚刺激が同時に提示され、視覚刺激画面中心に数字が表示され、聴覚刺激は数字を読み上げた声とした(bimodal条件)。さらにターゲット刺激には視覚聴覚一致(C)条件と不一致(IC)条件を設定させた。コントロールとして視覚・聴覚どちらか一方のみに刺激が提示される課題(unimodal条件)を設けた。その結果、健常者では課題に対する構え(task set)がつくられた時点で、unimodal条件においては視覚に注意が向けられたときには視覚野、聴覚に注意が向けられたときには聴覚野の賦活が認められた。またbimodal条件においては聴覚、視覚どちらに注意を向けても上側頭溝(STS)の賦活が認められた。また統合失調症では、bimodal条件でもSTSの賦活は認められなかった。ターゲット検出課題では、C条件とIC条件を比較すると健常者ではICのほうが前部帯状回(ACC)の賦活が強かった。しかし統合失調症群C条件とIC条件ともに帯状回(CC)の賦活が認められ、健常者でみられた部位とは違っていた。以上の結果から、統合失調症には課題に対する構え(task set)を健常者と違ったネットワークで作り出している可能性があり、また感覚刺激が侵害刺激として働く場合にみられるACCの活動もきちんとみられない。つまり、統合失調症では課題に対する頑強な構えをつくることができないといった注意機能の障害があることが示唆された。

P1-B-024

統合失調症患者におけるAKTシグナル伝達の検討

井出政行[1,2,5]、大西哲生[1]、村山美由紀[3]、松本出[4]、山田和男[1]、岩山佳美[1]、Irena Dedova[4]、豊田倫子[1]、朝田隆[2]、高島明彦[3]、吉川武男[1]

[1]理研・BSI・分子精神科学、[2]筑波大院・人間総合科学・病態制御医学、[3]理研・BSI・アルツハイマー病、[4]シドニー大・医・病理、[5]仁愛会　水海道厚生病院

近年、AKT1タンパク質の発現および下流のタンパク質であるGSK3βのリン酸化が統合失調症患者の死後脳で低下し、また、その遺伝子多型が統合失調症と関連することが報告された。我々は統合失調症患者の死後脳を用い、ウェスタンブロット法により、この報告の確認を行った。また日本人の家系サンプルを用いAKT1遺伝子多型と統合失調症との関連を調べた。

【方法】タンパク質の解析にはNSW Tissue Resource CentreおよびStanley Medical Research Instituteより提供された死後脳、EBウィルスで不死化した日本人のリンパ球を用いた。ウェスタンブロット法によりAKT、AKT1、GSK3βとさらにその下流のタンパク質であるtauおよびそれぞれのリン酸化物を測定した。遺伝子多型と疾患との関連解析には、統合失調症家系124家系(376名)の血液から抽出したDNAを用い、すでに報告されているAKT1遺伝子上の5つの一塩基多型(SNP)についてTaqMan PCR法により遺伝子型を決定し、伝達不平衡テスト(TDT)を行った。

【結果】それぞれのサンプルにおいてAKT、AKT1、GSK3βの発現量および、AKT、GSK3β、tauのリン酸化の割合は統合失調症とコントロールとの間で有意な差は見られなかった。またAKT、tauのリン酸化はサンプルのpHと有意な相関が認められた。GSK3βのリン酸化はサンプルの死後経過時間と逆相関の傾向を認めた。遺伝子多型と疾患との関連については、解析した5つのSNP全てにおいて有意な差は見られなかった。

【結論】我々の実験では統合失調症とAKT1との関連は認めなかった。また、死後脳におけるAKT、GSK3β、tauのリン酸化は交絡因子の影響を受けやすく、その評価には注意が必要であることが示唆された。

P1-B-025

幻覚妄想状態を呈したミトコンドリア脳筋症の一例

加藤真依子、中村雅之、市場美緒、水野恵三子、倉野裕、松田三恵子、伊地知明、佐野輝

鹿児島大院・医歯・精神機能病学

ミトコンドリア脳筋症はミトコンドリアの好気的エネルギー代謝障害に伴いエネルギー需要が大きい臓器を中心に多臓器が侵され、ミオパチー、中枢神経症状をはじめとして、多彩な臨床症状を呈する。今回我々は、幻覚妄想状態を呈し統合失調症として治療されていたミトコンドリア脳筋症の一例を経験した。症例は70歳男性。生来、運動後に易疲労感を感じていた。22歳時、不眠、幻覚妄想が出現し精神運動興奮を呈したため統合失調症の診断で向精神薬による治療を開始した。65歳時、内服を自己中断後に幻覚妄想が再燃し近医に入院した際CPK高値を指摘された。また下肢近位筋優位の筋力低下を認め、次第に立ち上がりが困難となった。筋電図では筋原性の変化を認め、筋生検では組織内にragged red fibersを認め、シトクロムC酸化酵素活性が減少しており，ミトコンドリア脳筋症と診断された。同患者において末梢血白血球由来の全ミトコンドリア遺伝子配列の解析の結果、ホモプラスミドにND2領域においてnp4612T＞C (48M＞T)、np5127A＞G (220N＞D)の変異、ND4領域においてnp11151C＞T (131A＞V)の変異、COIIとtRNA (Lys)遺伝子間領域においてnp8291A＞Gの変異とnp8272-8280の9bpの欠失を認めた。健常者群121名、神経変性疾患の疾患コントロールとして歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症患者21名、ハンチントン病患者11名についてこれら変異、欠失についてPCR-RFLP法およびsequencing法で変異頻度を解析した。その結果、それぞれの変異は非常に稀であり、これらの変異を全て合わせ持つものは当症例のみであった。従ってこれら変異群と統合失調症様の症状を呈するミトコンドリア脳筋症との関連が示唆された。

P1-B-026

Effect of COMT (Val/Met) genotype on prefrontal function in schizophrenia; a multi-channel NIRS study

RYU TAKIZAWA[1], Kiyoto Kasai[1], Mamoru Tochigi[1], Kohei Marumo[1], Yuki Kawakubo[1], Motomu Suga[1], Hidenori Yamasue[1], Masato Fukuda[2], Nobumasa Kato[1], Tsukasa Sasaki[1]

[1]Departmant of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, [2]Department of Psychiatry and Human Behavior, Graduate School of Medicine, Gunma University, Gunma, Japan

Schizophrenia is associated with dysfunction of the dopamine system and prefrontal cortex. A common functional polymorphism of catechol-O-methyltranseferese (COMT), a methylation enzyme that metabolizes released dopamine, has been a candidate that affects the prefrontal cortical function. We investigated spatiotemporal characteristics of prefrontal activation during cognitive task and the association with COMT (val 108/158 met) genotype in schizophrenia using a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS). METHOD: Oxy-hemoglobin concentration ([oxy-Hb]) changes were monitored by 52-channel NIRS (HITACHI ETG-4000) in 42 right-handed patients with schizophrenia during a letter fluency task. [Oxy-Hb] was compared between met carriers (met/met & val/met; N=24) and val/val individuals (N=18). The ethical committee of the Faculty of Medicine, The University of Tokyo approved this study. All subjects gave written informed consent after a complete explanation of the study. RESULTS: The increase of [oxy-Hb] in the met carriers during the task was significantly higher than that of val/val individuals in the prefrontal cortex. Task performance was not significantly different between two groups. CONCLUSION: To our knowledge, this is the first NIRS report that implicated an effect of COMT genotype on prefrontal cortical function in schizophrenia. These data, consistent with previous functional MRI studies, suggest that the met allele may have the beneficial effect on prefrontal function in schizophrenia. Prefrontal activity assessed by NIRS may be a useful intermediate phenotype for schizophrenia.

P1-B-027

ErbB3遺伝子と統合失調症の関連研究

福井直樹、渡部雄一郎、村竹辰之、金子尚史、布川綾子、北村秀明、染矢俊幸

新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学

【目的】Neuregulin 1 (NRG1) 遺伝子は、我々の研究を含め複数の民族において統合失調症との関連が確認されている。NRG1 は ErbB3 あるいは ErbB4 というチロシンキナーゼ受容体に結合し、この NRG-ErbB 経路は、NMDA 受容体や GABAA 受容体の発現調整を行い、シナプス可塑性に関係していると考えられている。死後脳研究では統合失調症患者における ErbB3 の mRNA 発現異常が報告されており、NRG-ErbB 経路が統合失調症の病態に関与していることが示唆される。今回我々は、ErbB3 遺伝子と統合失調症の関連について患者・対照研究および伝達不平衡テストを行った。【方法】患者・対照研究は統合失調症患者 314 人（男 164、女 150）および健常対照者 438 人（男 228、女 210）を、伝達不均衡テストは患者 86 人（男 48、女 38）とその両親からなる 86 トリオを対象とした。統合失調症の診断は DSM-IV の基準に従って行った。ErbB3 遺伝子上の4つの SNPs（JST092518, JST065922, JST044922, JST044921）を JSNP データベースより選択し、すべての対象について TaqMan 法により遺伝子型判定を行った。患者・対照研究では、各 SNP におけるアレル頻度、遺伝子型頻度を両群間で Fisher 直接確率法により比較し、また expectation maximization algorithm を用いて各 SNP 間で構成されるハプロタイプ頻度を推定し permutation P 値を算出した。伝達不平衡テストでは、各 SNP におけるアレル伝達を McNemar 法で検定し、また TRANSMIT プログラムを用いてハプロタイプ伝達について検定した。【結果】患者・対照研究では各 SNP の遺伝子型およびアレル頻度には有意差がなく、両群間のハプロタイプ頻度にも有意な差を認めなかった。伝達不平衡テストにおいても、個々の多型、ハプロタイプともに伝達の偏りは存在しなかった。今回の結果から、日本人における ErbB3 遺伝子と統合失調症との関連は否定的であった。

P1-B-028

BDNF Val66Met多型が扁桃体、海馬の体積に及ぼす影響

井上秀之[1]、山末英典[1]、栃木衛[1]、管心[1]、湊崇暢[1]、阿部修[2]、山田晴耕[2]、青木茂樹[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]、佐々木司[1]

[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[2]東京大学大学院医学系研究科放射線医学分野

【背景】Brain-derived neurotrophic factor(BDNF) は、シナプス可塑性に関わる神経成長因子の１つで、特に海馬の可塑性を介して学習や記憶を調節することが知られる。また、動物実験、死後脳研究等において、統合失調症等の精神疾患との関連も示唆されている。近年、神経心理・脳画像所見を中間表現型として遺伝子との関連を検討する研究が盛んに行われ、BDNF の遺伝子多型である val66met の海馬機能やエピソード記憶、さらに、海馬や外側前頭前野などの脳形態への影響が報告されている。しかし、海馬体積の追試は乏しく、海馬と並びシナプス可塑性の豊富な扁桃体の体積への同多型の影響は検討されていない。【方法】右利き健常者 142 名（男性 96 名、女性 46 名）、統合失調症患者 44 名（男性 22 名、女性 22 名）を対象とした。本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認されており、被験者には文章を用いて説明を行い、書面にて同意を得た。東京大学医学部付属病院放射線部にて GE 社製 1.5tesla MR 装置を用いて全脳の 1.5mm スライスの T1 強調画像を撮像し、3D-slicer にて海馬、扁桃体の体積を手書きで測定した。遺伝子多型は、ABI PRISM7900HT sequence を用いて同定した。医療情報部にて DNA サンプルと MRI データの組み合わせの再匿名化を行った後、met-allele の dose effect および val/val と met-carrier での MRI 体積の群間比較等を行った。【結果】健常者内では、val/val (n=43), met/met (n=24), val/met (n=75) の 3 群間で、BDNF val66met 多型の脳形態への影響は、頭蓋内容積の個人差・年齢・性別などの影響を制御した上でも、海馬・扁桃体のいずれについても有意水準にいたらなかった。統合失調症患者群（val/val: n=15, met/met: n=9, val/met: n=20）については現在解析中である。【考察】手書きの体積測定での先行研究は、海馬体積と val66met 多型の有意な関連を報告しているが、今回、先行研究より大きなサンプルでの検討で、健常者においては海馬および扁桃体体積への同遺伝子多型の影響は否定的であった。発表当日は統合失調症における同遺伝子多型の脳形態への影響も併せて報告する予定である。

P1-B-029

Genetic variants in dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia, influence cognitive function

RYOTA HASHIMOTO[1], Hiroko Noguchi[3], Hiroaki Hori[3], Tetsuo Nakabayashi[4], Satoko Hattori[3], Sachie Chiba[2,3], Seiichi Harada[4], Masatoshi Takeda[1,2], Osamu Saitoh[4], Hiroshi Kunugi[3]

[1]1The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, [2]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, [3]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, [4]Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Dysbindin (DTNBP1) is a susceptibility gene for schizophrenia, a neuropsychiatric disorder characterized by cognitive dysfunction. We examined the possible association between genetic variants in the dysbindin gene and memory and IQ in 165 healthy volunteers and 72 patients with schizophrenia. Individuals who did not carry a protective haplotype had lower performance in several memory domains WMS-R, although this haplotype did not affect IQ measured by WAIS-R. A risk independent polymorphism for schizophrenia influences both memory and IQ in the opposite direction. These data suggest that dysbindin gene may have impact on the cognitive function such as memory and IQ and that memory might be an intermediate phenotype of dysbindin on risk for schizophrenia.

P1-B-030

Tachykinin receptor 3（TACR3）を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究

齋藤真一[1]、高橋長秀[1]、前野信久[1]、石原良子[1]、吉田契造[1]、稲田俊也[2]、飯高哲也[1]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大院・医・精神医学・精神生物学分野、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

【目的】

Tachykinin peptide familyの一つであるneurokinin Bを内在性リガンドとするNK3受容体は、中枢神経及び脊髄で特異的に発現する。動物実験の結果、腹側中脳に存在するNK3受容体への刺激は、腹側及び背側線条体と前頭前野皮質でのドーパミン放出の増加を引きおこし、統合失調症で推測されているドーパミン神経系の過活動状態がもたらされることが報告されている。また近年実施されたヒトを対象とした臨床試験によると、統合失調症の患者にNK3受容体アンタゴニストを投与すると、陽性症状が改善されたことが報告されている。以上の知見から、NK3受容体が統合失調症の病態生理に関与していることが想定されており、今回我々はNK3受容体をコードしているTACR3遺伝子を候補遺伝子として選択し、統合失調症との関連解析を行った。

【対象】

名古屋大学の倫理委員会の承認を得、全対象者から文書による同意を得て行われた。対象はDSM-IVを用いて診断された統合失調症患者384名および健常者384名である。

【方法】

HAP MAPデータを基にして、TACR3遺伝子の連鎖不平衡地図を作成した。各連鎖不平衡ブロックにおけるハプロタイプを推定し、その90%をカバーするSNPをHaplotype Tagging SNP(htSNP)として選出した。遺伝子型はTAQ MANを用いて決定した。各遺伝子型のHW平衡からの偏位、疾患群との関連解析はカイ二乗検定を用いた。ハプロタイプ解析はcocaphase v.2.4を用いて行った。

【結果】

TACR3遺伝子は、6つの連鎖不平衡ブロックを形成していた。全9 SNPsがht SNPとして選出された。現在までに解析の終了した4 SNPs、ハプロタイプと統合失調症との間に有意な関連はみられなかった。演題発表にあたっては、全9 SNPsに関する解析を終了させた結果を報告する予定である。

P1-B-031

APH1B 遺伝子と双極性障害の関連研究

高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、前野信久[1]、
石原良子[1]、吉田契造[1]、飯高哲也[1]、
池田匡志[1,2]、北島剛司[2]、鈴木竜世[2]、
山之内芳雄[2]、木下葉子[2]、岩田仲生[2]、
稲田俊也[3]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大院・医・精神医学・精神生物学、[2]藤田保健衛生大学医学部 精神医学教室、[3]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

【はじめに】双生児研究、養子研究から双極性障害の発症には遺伝要因が強く関与していることが示唆されている。Anterior pharynx defective 1 homolog B (APH1B) は、γ-secretase enzyme の構成因子の一つで、Notch pathway をはじめとする神経発達経路に関与し、この経路が傷害される遺伝性疾患では気分障害の発症率が高いことが報告されている。近年、apomorphine に強い感受性を示すラットの系列では APH1B 遺伝子の発現が有意に低下していることが示され、またこのラットは双極性障害患者と類似した生理的障害を呈することが観察されている。さらに、この遺伝子の存在する染色体 15 番は連鎖解析によって双極性障害の発症脆弱性遺伝子が存在することが示唆されている。これらの知見にもとづき、APH1B 遺伝子を候補遺伝子として日本人双極性障害との関連解析を行った。

【対象と方法】名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て、双極性障害患者 280 名、健常対照者 384 名を対象とした。Hap Map データベースを用いて、APH1B 遺伝子の全 Exon、および promoter 領域の連鎖不平衡（LD）解析を行い、各ブロックの haplotype の 90%をカバーする SNP を haplotype tag SNPs (htSNP) として選出した。各 htSNP の遺伝子多型を TaqMan 法により決定し、各群の allele、haplotype 頻度の比較を行った。

【結果】APH1B 遺伝子は 2 つの LD ブロックを形成していた。各ブロックの htSNPs および dbSNP データベースから機能的意義を持つ可能性がある rs1047752（Phe217Leu）を選択し解析を行った。intron4 に存在する rs7166881 の変異 allele が双極性障害患者で有意に多く観察され (P = 0.033)、この SNP を含むブロックの haplotype 頻度にも症例対象間で有意な差が見られた (P = 0.00009)。

【考察】本研究の結果より、日本人における双極性障害の発症に、APH1B 遺伝子が関与していることが示唆された。

P1-B-032

ミエリン関連遺伝子、ErbB3 を候補遺伝子とした統合失調症との関連研究

前野信久[1]、高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、
石原良子[1]、吉田契造[1]、稲田俊也[2]、
飯高哲也[1]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・精神生物学、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科

【目的】
近年、統合失調症の病態仮説の１つとして神経発達障害仮説が提唱され神経細胞ネットワーク構築の障害が基盤であることが推測されている。この神経細胞ネットワーク構築には、グリア細胞が関与しており、したがってネットワーク構築で重要な役割を果たしているミエリンと関連する遺伝子が統合失調症の病態との関係で注目されている。上皮成長因子 (EGF) 受容体ファミリーの１つである ErbB3 は、統合失調症の発症脆弱性遺伝子として有力な候補遺伝子の１つである神経栄養因子ニューレグリン (NRG1) に結合する膜貫通型糖タンパク質である。また、NRG1 はミエリン形成過程に重要な働きをもつと考えられ、軸索表面に発現し、ErbB3 受容体を介してシグナルが伝達される。すなわち、ErbB3 遺伝子はミエリン形成過程における NRG1 のシグナル伝達に関与していると考えられる。また、マイクロアレイを用いた統合失調症死後脳研究において、PFC における ErbB3 遺伝子の発現の有意な減少が報告されている。すなわち、ミエリン関連遺伝子の中でも ErbB3 遺伝子は統合失調症の発症脆弱性遺伝子の候補として大変興味深い。そこで、我々は ErbB3 遺伝子と統合失調症との関連研究を行った。

【対象と方法】
対象は DSM-IV によって診断され、名古屋大学の倫理委員会の承認に基づき文書による同意を得た統合失調症患者 384 名および健常者 384 名である。Hap Map データを用い ErbB3 遺伝子の LD map を作成し、各 LD ブロックにおけるハプロタイプを推定し、その 90% をカバーする SNP を htSNP として選出した。多型解析は PCR-RFLP 法、TaqMan 法を用いた。疾患群との関連解析はカイ二乗検定、ハプロタイプ解析は cocaphase v.2.4 を使用した。

【結果】ErbB3 遺伝子は、単一の LD ブロックを形成し、3 SNPs が htSNP として選出された。現在までに解析の終了した 2 SNPs では、genotype、allele 頻度とも統合失調症との間に有意な関連はみとめられなかった。発表では、全 3 SNPs に関する解析を終了させた結果を報告する予定である。

P1-B-033

統合失調症における前部帯状回と社会認知：灰白質・白質・脳溝の形態学的異常

藤原広臨[1]、並木千尋[1]、平尾和之[1]、
山田真希子[2]、福山秀直[3]、林拓二[1]、
村井俊哉[1]

[1]京都大院・医・脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大院・人間環境学研究科認知行動科学講座、[3]京都大院・医・高次脳機能総合センター

【目的】近年、心の理論など社会認知機能と前部帯状回の関連が示唆されている。統合失調症でも社会認知障害と脳形態学的・機能的異常との関連が注目されているが、前部帯状回の形態学的異常と社会認知障害との関連をみた報告はない。一方、統合失調症にてMRIを用いた前部帯状回（ACC）の体積異常、前部帯状束(CB)の拡散テンソル像（DTI）に関する報告、この領域の脳溝の異常の報告があり、病態生理への関与が推定されているが、同一対象でこれらの形態学的指標を評価した報告はない。今回我々は、統合失調症にてACCの体積測定、CBにおける異方率（FA）の測定、帯状溝･傍帯状溝(CS/PCS)の形態分類を行い健常群と比較し、形態学的指標間の関連、さらに臨床的指標、社会認知機能との関連を検討した。【方法】統合失調症患者26例（男性13例、女性13例）、健常者20例（男性10例、女性10例）を対象とし、両群にて情動認知課題を主とした社会認知課題を施行し、患者群の症状評価には陽性・陰性症状評価尺度を用いた。3TのMRIによるT1画像にてACCの体積測定、PCS/CSの形態分類を行った。また、拡散画像からFA mapを作成し、CBにおけるFAを測定した。ACC体積、FAの群間比較にはANCOVA、脳形態学的指標間の関連、これらと臨床的指標・神経心理学的指標との関連にはPearson、Spearman相関係数及びt検定を用いた。【結果】統合失調症群のACC体積、CBにおけるFAは健常群に比し有意に減少しており、左半球においてPCS/CSの連続性の障害を認めた。患者群では、脳形態学的指標間の関連は認めなかったが、ACC体積と陽性症状、PCS/CSの形態分類と陰性症状の関連を認め、社会認知課題との間では、ACC体積、PCS/CSの形態分類は、それぞれ異なる下位課題との間での関連が認められた。FAと各指標間の相関は認めなかった。【結論】先行研究に一致し、ACCの体積異常、CBにおけるFA低下、PCS/CSの異常を認め、前部帯状回と統合失調症の病態生理との関連が強く示唆された。脳形態学的指標間の関連は認めず、症状スケール、神経心理学的検査との関連は多様であったことから、今回評価した形態学的指標は、各々異なる病態への関わりをもつものと考えられた。

P1-B-034

統合失調症における視床核と視床間橋のMRI研究

清水光明[1]、並木千尋[1]、平尾和之[1]、
福山秀直[2]、林拓二[1]、村井俊哉[1]

[1]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大学大学院医学研究科高次脳機能センター

【目的】統合失調症における視床と視床核の体積減少は、剖検研究やMRI画像を用いた研究で既に報告されている。一方、視床間橋(AI)は第3脳室を横断し左右の視床の内側面を接続する正中の構造であり、その欠損はヒトのおよそ15～25%にみられ、女性より男性に多く見られることが知られている。統合失調症でのMRIによるAI欠損に関する先行研究では、その頻度が高いとするものと、健常群との間にその頻度の差はないとするものに見解は分かれている。本研究では、視床核（視床背内側核(MDN)・視床枕(PUL)）の体積を計測し、AIについては欠損の有無だけではなくその融合の程度を評価し、健常群・患者群で比較した。AIは、視床の中でもMDNあるいはその近傍において接合している為、同部位の体積減少とAI欠損が統合失調症で相互に関連しているかについても検討した。【方法】統合失調症患者30例、健常者30例を対象とし、3T-MRIによる(1mmスライスの)3次元T1強調画像にて視床全体積、MDN・PULの各体積をKemether et al.(2005)の方法に従い用手的に境界を定めて計測した。AIについては前後方向の融合の長さを冠状断画像によりRating of AIとして定義した。【結果】統合失調症群の視床全体積、MDN･PULの各体積（左右ともに）とRating of AIは健常群と比較し有意に低値であった。AIの性差については、両群ともに女性より男性でRating of AIが小さく、先行研究に一致した。またMDNの体積とRating of AIの間には有意な相関を認めなかった。【結論】先行研究に一致して、視床、MDN、PULの体積減少を確認した。AIに関しては、我々の測定方法を用いることで、統合失調症患者での形成不全が示唆された。視床核体積とAI欠損の両指標間には関連が見られなかったことから、それぞれは統合失調症患者の異なる病理を反映する可能性が示唆された。

P1-B-035

統合失調症患者の脳梁における、拡散テンソル tractography による分割法を用いた解析

宮田淳[1]、平尾和之[1]、並木千尋[1,2]、福山秀直[2]、岡田務[3]、三木幸雄[3]、林拓二[1]、村井俊哉[1]

[1]京都大院・医・精神医学、[2]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター、[3]京都大院・医・放射線医学（画像診断学、核医学）

【目的】統合失調症の脳梁については形態学的研究、拡散テンソル画像(DTI)によるFA値を用いた研究など多数あるが、脳梁の internal marker を用いたものはない。一方で前頭葉間交連線維は脳梁の大部分を占めている。我々は半球間の交連線維が前頭葉間線維に特異的に減少しているか否かを検証した。前頭葉間の交連線維の描出には拡散テンソル画像(DTI)を用いた白質線維描出法である拡散テンソル tractography を用い、その定量的指標として脳梁における同線維の通過領域の面積を用いた。【方法】統合失調症患者43人及び健常者38人を対象に、3テスラMRIにてDTI及び1mmスライスの3次元T1強調画像を撮像した。DTIの解析、tractographyの作成はフリーソフトである DtiStudio を用い、脳梁から前頭葉ないし頭頂葉へと投射する白質線維路を描出した。正中矢状断において脳梁における両線維路の境界を決定し、境界前後の脳梁面積の比を両群において比較した。【結果】いずれの線維路も描出可能であった患者群27人、健常群32人では、両群間で脳梁の総面積には有意差がなかったが、境界より前方の面積／後方の面積の比は患者群で有意に低く（$p = 0.040$（片側））、PANSSの総合精神病理尺度（GP）との間に逆相関傾向を認めた（$r = -0.39, p = 0.054$）。線維路の描出不良のため境界を決定できなかったのは患者群16名、健常群6名であり、患者群で有意に多かった。【考察】統合失調症において交連線維が前頭葉間特異的に減少している可能性があり、それが重症度と関連している可能性がある。患者群で描出不良例が有意に多いことは統合失調症における白質線維路の更なる異常を間接的に示唆するが、その解析のために更なる方法論的改善が必要である。

P1-B-036

統合失調症における思考障害の脳基盤～下前頭回の構造異常の検討～

管心[1]、山末英典[1]、阿部修[2]、山田晴耕[2]、山崎修道[1]、荒木剛[1]、工藤紀子[1]、植月美希[1]、前田恵子[1]、岩波明[3]、青木茂樹[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]

[1]東京大学精神医学教室、[2]東京大学放射線医学教室、[3]埼玉医科大学神経精神医学教室

【はじめに】統合失調症における思考障害の脳形態基盤として、Wernicke野を含む上側頭皮質等の体積減少と思考障害の重症度の関連が報告されてきた。一方、Broca野を含む下前頭回は、従来考えられていた言語機能のみならず、動作の模倣や行動観察から、他者の感情や意図の読み取りへの関与が報告され、社会機能との関連が示唆されている。また、健常者においてBrodmann’s area 44/45野（BA 44/45野）の機能区分を示唆する先行研究も報告されている。統合失調症患者においても下前頭回の形態異常は繰り返し報告されているが、BA 44/45野に分けて形態異常や思考障害等との相関を検討した報告はない。【方法】対象はDSM-IVによって診断された統合失調症患者30名および年齢をマッチさせた健常者28名で、いずれも右利き男性である。脳画像は、GE社製1.5teslaのMRIスキャナーによって、全脳の3次元撮像を行い、1.5 mmスライスの高解像度MRIT1強調画像を得た。得られたMRIデータを基に、診断に盲目なraterが、3D slicer上にて両側の下前頭回を解剖学的にBA 44/45野に区分し、用手的に測定して灰白質の体積を得た。【結果】10例で測定者間一致度（級内相関係数）を検討した結果、44野（L/R: 0.97/0.86）45野（L/R: 0.71/0.56）を得た。現在までの予備的検討では、健常者群（n = 8）(Mean[ml] ± SD: 44野 L/R: 2.19 ± 0.54/2.14 ± 0.68, 45野 L/R: 2.57 ± 0.54/2.95 ± 1.029)と患者群（n = 13）(44野 L/R: 2.04 ± 0.50/1.96 ± 0.49, 45野 L/R: 2.82 ± 0.73/2.49 ± 0.61)とに有意差は認めなかった。【考察】現在までの予備的検討では統合失調症診断の有無による有意差が認められていないが、45野の測定方法とサンプルサイズには改善すべき点が残る。当日は、これらの点を改善した上で群間差の検討やlateralityの比較を行い、さらにハーロウ・マレンゴ思考障害スケールや言語機能に関連の深い神経心理検査データとの相関解析を行った結果を提示する予定である。

P1-B-037

Anatomical changes of parietal regions in schizophrenia spectrum revealed with MRI-based volumetry

MICHIO SUZUKI[1,4], SHI-YU ZHOU[1,4,5], TSUTOMU TAKAHASHI[1,4], YASUHIRO KAWASAKI[1,4], MIE MATSUI[2,4], HIKARU SETO[3], MASAYOSHI KURACHI[1,4]

[1]Department of Neuropsychiatry, University of Toyama, Toyama, Japan, [2]Department of Psychology, University of Toyama, Toyama, Japan, [3]Department of Radiology, University of Toyama, Toyama, Japan, [4]CREST, JST, Tokyo, Japan, [5]Department of Psychiatry and Medical Psychology, Dalian Medical University, Dalian, China

Clarifying the neurobiological similarities and differences between established schizophrenia and a milder form of schizophrenia spectrum disorder would potentially discriminate the pathophysiological mechanisms underlying the core features of the schizophrenia spectrum from those associated with overt psychosis. We have previously reported differential involvement of the prefrontal and temporolimbic structures in the schizophrenia spectrum (Suzuki et al., 2005). The present study extended the volumetric assessment to the parietal regions applying the same sample, comprised of 25 patients with schizotypal disorder, 53 patients with schizophrenia and 59 healthy volunteers matched for age, gender, handedness and parental education. The postcentral gyrus, precuneus, superior parietal gyrus, supramarginal gyrus and angular gyrus were manually traced on consecutive 1-mm thick coronal slices reformatted from high-resolution, three-dimensional magnetic resonance images. Compared with normal controls, gray matter volumes were reduced in all the parietal subregions in the schizophrenia patients; in contrast, gray matter reduction in the schizotypal subjects involved mainly the postcentral gyrus, while the other regions were largely preserved. In addition, there was a lack of normal leftward asymmetry in the supramarginal gyrus in schizophrenia. These findings demonstrate that the volume reductions in the somatosensory cortices are the common morphological substrates for the schizophrenia spectrum, which presumably represent the vulnerability; the additional volume alterations in schizophrenia may support the notion that deficits in the posterior parietal region are associated with the manifestation of overt psychotic symptoms.

P1-B-038

慢性期統合失調症患者における表情認知機能と社会機能の関連

関山隆史[1]、岩瀬真生[1]、中鉢貴之[1]、高橋秀俊[1]、高橋清武[1]、栗本龍[1]、カヌエトレオニダス[1]、池澤浩二[1]、補永栄子[1]、石井良平[3,4]、関山敦生[3,4]、鵜飼聡[2]、武田雅俊[1]

[1]大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室、[2]和歌山大学医学部精神医学教室、[3]徳島大学医学部大学院ストレス制御医学、[4]医療法人松柏会榎坂病院

【背景】統合失調症患者では表情認知障害があるとされており、これに関する多くの研究があるが、方法論上の問題から精神症状や他の認知機能との関連等において結果に違いが見られる。また、この障害は対人関係能力、社会機能の低下と関連すると考えられるが、この分野の研究は少数で、一定した知見を得られていない。よって標準化された刺激を用いた比較的単純で追試可能な表情認知課題の成績と社会機能の関連について検討する研究が必要である。【方法】入院中の慢性統合失調症患者43名と年齢、性別のマッチした健常被検者31名に対し、標準化された表情写真集（Japanese and Caucasian Facial Expression of Emotion and Neutral Faces）を用い、顔写真の示す情動に最も近いと思われるものを7つの基本情動語の中からひとつ選ぶ課題（Facial Emotion Labeling Test：FELT）と、情動的に中性な顔に対しその明暗を10段階の中から選ぶ課題（Neutral Face Rating Test：NFRT）の2種を施行した。患者群ではRehabilitation Evaluation Hall and Baker(Rehab)を用いて社会機能を観察により評価し、課題の成績との関連を調べた。【結果】FELTでは患者群が有意に低成績を示し、この低成績はRehabの社会的活動性（r=-0.41）、ことばのわかりやすさ（r=-0.34）、ことばの技能（r=-0.47）の各因子及びRehab総得点（r=-0.39）と関連した。NFRTでは2群間に有意差は見られなかったが、中性顔をよりpositiveに認知する傾向は社会的活動性（r=-0.37）、セルフケアスキル（r=-0.31）の2因子及びRehab総得点（r=-0.31）の低評価と有意に関連した。【考察】入院中の慢性期統合失調症において表情認知障害がみられ、これは対人関係機能やコミュニケーション能力および全般的な社会機能と関連を示し、全体に先行研究と一致した。NFRTに関しては相手の情動をpositiveに評価することと社会的活動性の低さが相関するというやや意外な結果であったが、他者の情動を多幸的に誤解する傾向が対人関係を円滑に行なう妨げとなると解釈された。このようにFELT及びNFRTは統合失調症の対人関係を中心とした社会機能を推測するツールとなりうることが示された。

P1-B-039

ボタン押し課題と樹木画テストで評価した統合失調症患者の作業遂行能力

稲富宏之[1]、田中悟郎[1]、菊池泰樹[1]、
太田保之[1]、小澤寛樹[2]

[1]長崎大学医学部保健学科、[2]長崎大院・医・精神病態制御学

【目的】本研究は、ボタン押し課題と樹木画テストを用いて統合失調症患者の作業遂行能力を評価することを目的とした。

【対象と方法】対象者は、精神科に入院中でICD-10の診断基準を満たした統合失調症患者30名、及び健常者35名であった。全ての対象者は本研究の目的と方法に関する説明を受けて承諾した。患者群の作業遂行能力の指標として、岩崎らが開発した精神障害者社会生活評価尺度の下位尺度である「労働または課題の遂行」を用いて、低自立度群と高自立度群の2群に分けた。

手続き学習の評価として、コンピュータ制御で一つずつ点灯するボタン18個の経路が、「対称」と「らせん」の2つのゲシュタルトとして構成されるボタン押し課題を用いた。ボタン押し課題の終了後、点灯経路に気づいた対象者には、ボタンの点灯順序を口頭で説明するよう求めた。

表象機能の評価として、「一本の実のなる木」を対象者に描かせる樹木画テストを用いた。対象者の樹木画は、描画における形態の統合度（ゲシュタルト）を基準におく臺の樹木画分類に従って評定した。

【結果】ボタン押し課題において、統合失調症患者は作業遂行能力の高低に関わらず反応時間の短縮度で違いを認めず、ゲシュタルトに影響されることなく手続き学習力が保たれていたことが示唆された。いずれの対象者においてもボタン押し課題における点灯経路を言語で正確に説明できなかった。樹木画テストにおいて、作業遂行能力が低いほどゲシュタルトが歪んだ樹木画の出現頻度が高かった。

【考察】ボタン押し課題の結果によれば、本研究の対象者は言語的な知識がなくてもパフォーマンスが向上する手続き学習力を認めた。しかし、作業遂行能力がより低い群では高頻度に樹木画のゲシュタルトの歪みを認めた。こうした樹木画のゲシュタルトの歪みは、描画する時の樹木イメージを保持して照合する表象機能における情報処理障害の可能性を示唆する。本研究におけるボタン押し課題と樹木画テストの併用は、表象を介在する手続き学習からみた統合失調症患者の作業遂行能力の評価に役立つ可能性を示唆する。

P1-B-040

急性一過性精神病性障害患者における探索眼球運動

角田雅彦[1]、樋口悠子[1]、住吉太幹[1]、
松井三枝[2]、鈴木道雄[1]、倉知正佳[1]

[1]富山大学医学部精神神経医学、[2]富山大学医学部心理学

【はじめに】統合失調症患者が図や絵を見ている時の注視点の動きをEye-mark recorderで調べると、健常者に比べて運動数が少なく、動く範囲が狭いことが知られている。Kojimaらは、横S字図形を用いた研究で、標的図を見せた後、標的図とは一部異なった図を見せ、標的図との異同を質問した後、さらに、念押しの質問をした後に生じる5秒間の反応的な注視点の動きを調べ、その注視点が及んだ領域数を反応的探索スコア（RSS）とし、RSSが統合失調症に最も特徴的で遺伝的側面も反映していると報告している。

一方、ICD-10の急性一過性精神病性障害は、幻覚・妄想あるいは知覚障害などの精神病症状の急性発症および日常生活の破綻を特徴とする障害群で、統合失調症圏に位置づけられており、その予後は、一部は統合失調症や持続性妄想性障害などに再診断されるが、一部は良好な予後を示すことが知られている。そこで、急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後を予測できるのではないかと考え、探索眼球運動を測定し、統合失調症患者や健常者の探索眼球運動と比較した。

【対象と方法】対象は、説明と同意が得られたICD-10の診断基準を満たす急性一過性精神病性障害患者15例（男性5例、女性10例）、統合失調症患者29例（男性14例、女性15例）と健常者27例（男性14例、女性13例）である。Kojimaらの方法に従い、横S字図形を見せている際の探索眼球運動をEye-mark recorderで記録し、運動数、総停留時間、平均移動距離、総移動距離、RSSを計測した。

【結果と考察】急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSSは健常者との間に有意な差（$p < 0.01$、ANOVA）を認めた。さらに、経過良好群（9例）と経過不良群（6例）に分けて比較したが、有意な差は認めなかった。しかし、急性一過性精神病性障害患者は全例が正常ではない眼球運動を示しており、このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示していると考えられた。今後、症例数を増やし検討していく予定である。

P1-B-041

統合失調症型人格障害評価尺度（SPQ）と認知機能の関連

野口広子、堀弘明、功刀浩

国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部

【目的】統合失調症患者では、認知機能が広汎にわたって低下することが知られている。しかし、統合失調症に似た症状を呈する統合失調症型人格障害と認知機能の関連性はあまり知られていない。そこで、我々は統合失調症型人格障害傾向と、知能、記憶、実行機能との関連について検討を行った。

【方法と対象】対象は、精神科受診歴および既往歴のない健常者110名（男性23名・女性87名）で、平均年齢は46.0 ± 15.2歳（平均± SD）、教育年数は14.5 ± 2.4年であった。すべての被検者に、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised（WAIS-R）、Wechsler Memory Scale-Revised（WMS-R）、Wisconsin Card Sorting Test（WCST）を用いて、知能、記憶機能、実行機能を評価し、Schizotypal Personality Questionnaire（SPQ）を用いて統合失調症型人格障害傾向を評価した。

【結果】SPQ総得点とWAIS-Rの全検査IQとの間に有意な負の相関が認められ、特に言語性IQとの間に有意な負の相関が認められた（いずれも $r=-0.2, p < .05$）。さらに、言語性IQは、SPQの下位カテゴリーである「人間関係における過剰な不安」、「奇異な信念あるいは魔術的思考」、「風変わりな会話」との間にそれぞれ有意な負の相関が認められた（いずれも $r=-0.2, p < .05$）。また、SPQ総得点とWMS-Rの注意･集中力との間にも有意な負の相関が認められ、特に「風変わりな会話」の得点との間に有意な負の相関が認められた（いずれも $r=-0.2, p < .05$）。WCSTとSPQ総得点との間には有意な相関は認められなかった。

【結論】統合失調症型人格障害傾向が強いことと、言語を媒介とした検査項目の得点や注意・集中力が低下していることとの間に関連性が示唆された。一方で、動作性IQ、記憶機能、実行機能と統合失調症型人格障害傾向との間には関連性が認められなかったことから、これらは、統合失調症の発症によって生じる機能低下である可能性が考えられた。

P1-B-042

統合失調症における抗精神病薬治療と認知機能の関連

堀弘明[1,2]、野口広子[1]、橋本亮太[1,4,5]、中林哲夫[3]、大森まゆ[3]、高橋晶[3]、津久江亮太郎[3]、穴見公隆[3]、平林直次[3]、原田誠一[3]、斎藤治[3]、岩瀬真生[4]、梶本修身[6]、武田雅俊[4]、岡部繁男[2]、功刀浩[1]

[1]国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部、[2]東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科細胞生物学教室、[3]国立精神・神経センター武蔵病院、[4]大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室、[5]大阪大学大学院医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター疾患関連分子解析部門、[6]大阪外国語大学保健センター

【目的】抗精神病薬の多剤併用や大量投与は、統合失調症の治療において現在でも世界中で広く行われているが、それらが認知機能に与える影響についての報告は少ない。そこで本研究では、抗精神病薬の「非標準的」使用（多剤併用もしくはクロルプロマジン等価換算値＞1000mg/day）が、統合失調症の認知機能障害と関連しているかについて検討した。さらに、定型抗精神病薬のみを服用している患者群と、非定型抗精神病薬のみを服用している患者群での、認知機能の違いについても調べた。

【方法】67名の慢性期の統合失調症患者と92名の健常対照者において、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)、Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、Advanced Trail Making Test (ATMT) を用い、認知機能を測定した。

【結果】統合失調症群では、健常コントロール群に比べ、顕著な認知機能の低下を認めた。「非標準的」薬物療法を用いている患者では、標準的な薬物療法を用いている患者に比べ、視覚性記憶、遅延再生、動作性IQ、さらに実行機能において有意な低下を認めた。非定型抗精神病薬のみによって治療されている患者では、定型抗精神病薬のみによって治療されている患者に比べ、視覚性記憶、遅延再生、実行機能において有意な低下を認めた。抗精神病薬の服用期間、入院回数、抗パーキンソン病薬の併用率が、治療グループ間（標準 / 非標準、定型 / 非定型、の両方）で異なっていた。

【結論】以上の結果より、抗精神病薬による治療と認知機能は、ともに病気の重症度によって決まっている、という可能性が示唆された（たとえば、認知機能障害が重い、重症の患者に「非標準的」薬物療法が行われている、など）。しかし、より重い認知機能障害は、部分的には抗精神病薬の多剤併用や大量投与が原因で起こっている、という可能性も否定できないものと思われた。

P1-B-043

うつ病患者でのSSRI/SNRIが血中BDNF, NOx濃度におよぼす影響

吉村玲児[1]、池ノ内篤子[1]、堀輝[1]、中田靖[2]、筒井正人[3]、中島康秀[2]、柳原延章[3]、中村純[1]

[1]産業医科大学精神医学、[2]産業医科大学第2内科学、[3]産業医科大学薬理学

<目的>我々は磁気刺激療法や電気けいれん療法に反応した治療抵抗性うつ病患者では、4週間後の血中脳由来神経栄養因子(BDNF)濃度が増加していたことを報告した(Yukimasa et al, 2006)。さらに、神経型一酸化窒素合成酵素knock-out mouseではカテコールアミン動態に変化を来たすことも報告している(Shinkai et al, 2005)。以上のことから、BDNFや一酸化窒素(NO)はうつ病の病態に関与しており、これらの血中濃度がうつ状態の生物学的マーカーとなりうる可能性もある。今回我々は、paroxetineとmilnacipran投与中の血中BDNFおよびNOx動態への影響を検討した。<方法>DSM-IVの大うつ病性障害の診断基準を満たし、paroxetine(PRL)あるいはmilnacipran(MIL)で治療された32例(M/F: 10/22, age: 48 ± 23 yr)を対象とした。健常対象群として、性別・年齢を一致させた30例を設定した。PAL群は18例で平均投与量は26 ± 12mg/dayであり、MIL群は14例で平均投与量は68 ± 27mg/dayであった。それぞれの抗うつ薬投与前、投与4週間後、投与8週間後に採血を行い、血漿中BDNFはsandwich ELIZA法、血清中NOx濃度は徐蛋白後、グリース法によるHPLC法により測定した。<結果>(1)血漿中BDNF濃度はうつ病患者群で健常者群と比較して有意に低値であった(健常者群: 23.3 ± 11.2ng/mL, うつ病患者群:11.4 ± 7.8 ng/mL)。(2)血清中NOx濃度はうつ病患者群で健常者群と比較して有意に低値であった(健常者群: 38.2 ± 22.7 μM, うつ病患者群:10.9 ± 5.8 μM)。(3)血漿中BDNF濃度はPAL/MIL投与4週間後では変化がなかったが、投与8週間後では有意に増加していた。(4)血清中NOx濃度はPAL/MIL投与による有意な変化は認められなかった。<結論>血漿中BDNFや血清中NOx濃度はうつ状態の生物学的マーカーとなりうる可能性が示唆された。

P1-B-044

強制水泳試験における大麻成分THCの不動時間延長作用に関する研究

千鳥正三[1]、江頭伸昭[2]、松田智美[2]、合志英美[2]、松下満彦[1]、内田直樹[1]、三島健一[2]、岩崎克典[2]、藤原道弘[2]、西村良二[1]

[1]福岡大学医学部精神医学教室、[2]福岡大学大学院薬学研究科

今回我々は，大麻の主成分であるTHCの精神作用の中でも意欲の低下やうつ症状について調べるために，マウスの強制水泳試験法を用いてTHCの不動時間に及ぼす影響を検討した．6週齢のddY系雄性マウスにTHC（0.3, 1，2，6 mg/kg，i.p.）を投与したところ，0.3mg/kgから6mg/kgの用量で有意な不動時間の延長がみられ，この延長作用はCB1受容体拮抗薬であるSR141716（1，3mg/kg, i.p.）によって拮抗された．またTHCによる不動時間延長に対して三環系の抗うつ薬であるImipramine（30, 100mg/kg，p.o.）は100mg/kgの用量において有意に不動時間延長を短縮し，Desipramine（30,100mg/kg，p.o.），Risperidone（0.3, 1mg/kg，p.o.），およびClozapine（0.3, 1mg/kg，p.o.）は作用しなかった．セロトニン受容体の関与について調べたところ5-HT1A受容体作動薬である8-OH-DPAT（0.1，0.3, 1 mg/kg，i.p.）は単独投与において1mg/kgの用量で有意に不動時間を短縮し，THCによる不動時間延長に対して単独では不動時間に影響のない0.3mg/kgの用量から短縮作用を示した．さらに，この短縮作用は5-HT1A受容体拮抗薬であるWAY100635（0.3, 1mg /kg，i.p.）によって拮抗された。

以上のことから，THCは強制水泳試験における不動時間を延長し，その不動時間延長作用はうつ様の行動変化であり，CB1受容体を介した5-HT1A受容体の機能低下が関係していることが示唆された．

P1-B-045

ラット視床下部におけるメラニン凝集ホルモンの発現量と抗うつ作用との関係

古閑(末竹)さよ子、吉水孝緒、伊藤晃依、茶木茂之

大正製薬（株）・医薬研究所

【目的】メラニン凝集ホルモン（MCH）は視床下部外側野に多く発現している19アミノ酸からなる環状ペプチドである。これまでMCHは摂食関連ペプチドとして研究が行われてきたが、近年うつ病や不安障害などの情動に関わるペプチドとして注目されている。実際、MCH 1型受容体のアンタゴニストが複数の動物モデルにおいて抗うつ作用や抗不安作用を示すことが報告されている。今回、うつ病の動物モデルである学習性無力（learned helplessness：LH）ラットにおける視床下部でのMCHの発現量とうつ様症状との関連について検討した。また抗うつ薬であるイミプラミンの投与によるMCHの発現量変化についても検討した。

【方法】実験にはSD系雄性ラット（7週齢）を使用した。LHラットの作製は以下の手順で行った。まず回避不可能な電気ショックを与え、その翌日に回避可能な電気ショックからの回避失敗回数を測定した。全試行の70%（40回中28回）以上回避に失敗した個体をLHラットとして選別し、翌日から7日間イミプラミン（30 mg/kg）を腹腔内投与した。投与最終日に回避可能な電気ショックを与え、回避失敗回数を測定した。上述の試験後、各ラットの視床下部よりtotal RNAを調製し、リアルタイムPCR法によってMCH mRNAの発現を定量した。

【結果】LHラット群はコントロール群に比べ、有意に回避失敗回数が増加した。またイミプラミン投与によりLHラットの回避失敗回数はコントロール群と同程度まで有意に減少した。視床下部のMCH mRNAを定量した結果、LHラット群ではコントロール群に比べ、MCH mRNAの発現量は増加傾向を示した。またLHラット群における発現量の増加はイミプラミン投与により有意に減少した。

【結論】MCH mRNAがLHラット群で増加することから、MCHは本モデルのうつ様症状に関与する可能性が示唆された。また、イミプラミンによってLHラットにおけるうつ様症状が改善されると同時にMCH mRNAも減少することから、イミプラミンの抗うつ作用の一部に視床下部におけるMCHの発現変化が関与する可能性が考えられた。

P1-B-046

治療抵抗性うつ病に対するolanzapineの使用経験

朴秀賢[1]、廣田正志[2]、吉田尚子[2]、本間裕士[2]、岩崎俊司[2]、松原繁廣[2]、井上猛[1]、小山司[1]

[1]北海道大学大学院医学研究科神経機能学講座精神医学、[2]国立病院機構帯広病院精神科神経科

（目的）抗うつ薬に十分に反応しない治療抵抗性うつ病に対する効果増強療法としては、炭酸リチウム、甲状腺ホルモン剤、ドパミンアゴニストなどの併用が従来から一般的に用いられている。一方、うつ病に抗精神病薬が用いられるのは、ほとんどが精神病症状を伴う場合や、焦燥感や不眠が著しい場合であり、抑うつ気分などうつ病の中核症状に対して用いられることは、sulpiride等以外では比較的稀であった。今回、我々は、複数の抗うつ薬あるいはECTに反応せず、olanzapineの追加投与が有効であった、精神病症状を伴わない治療抵抗性うつ病の自験例について検討し、若干の考察を行った。（方法）ThaseとRushによる治療反応性に基づいたうつ病の分類におけるStage 2以上の精神病症状を伴わない治療抵抗性うつ病の患者で、うつ病の中核症状の改善を目的にolanzapineが付加投与された18症例について検討を行った。症状の評価にはHAM-DとGAFを用いた。olanzapineの投与については投与前に十分な説明が行われ、同意が得られた。（結果）全例で抗うつ薬が十分量・十分期間使用されていたが、症状は十分に改善せず、遷延していた。他の効果増強療法は効果不十分であったか、身体的要因や副作用のために十分使用できなかった。抗うつ薬にolanzapineが追加投与された18例中10例で症状の改善が得られ、改善が得られた患者については半年から1年の間、概ね安定した経過が得られている。（考察）抗うつ薬とolanzapineの併用は、精神病症状や焦燥感・不眠のみならずうつ病の中核症状にも有効である可能性があり、抗うつ薬や他の効果増強療法に反応しない治療抵抗性うつ病に対して試みる価値があると考えられ、今後、更なる症例の積み重ねによる検討が必要であると思われる。

P1-B-047

躁状態における過食が契機となって肥満を呈した双極性感情障害に対し防風通聖散(TJ-62)が著効した2例

鴨田佐知子[1]、岩崎真三[1]、清水聰[1]、川田秀樹[2]、地引逸亀[1]

[1]金沢医科大学精神神経科学教室、[2]川田病院

【目的】精神科領域では向精神薬を長期間内服している患者の50%が肥満や極端な体重増加を伴うと指摘され、第二世代非定型抗精神病薬などの薬剤は、体重増加や耐糖能異常をきたしやすいともいわれ問題になっている。今回、我々は肥満や生活習慣病を合併した双極性感情障害患者に対して防風通聖散(TJ-62)を投与し、抗肥満効果を中心とした治療効果について検討した。【方法】証が適合する肥満や生活習慣病を合併した双極性感情障害患者2例に対してTJ-62 7.5g/dayを投与し、TJ-62投与前後の検査所見(身長、体重、血圧、BMI、体脂肪率、内臓脂肪レベル、血液検査(血算、生化学、T-chol, TG, BS, HbA1c))などの変化を中心に、投与24週後まで観察した。【結果】症例1では、TJ-62投与後4週にて6.8Kgの体重減少が認められ、24週後には投与前に比べて13.9Kgの減量に成功し、体脂肪率や内臓脂肪レベルも著名に低下し肥満は解消した。血液検査では中性脂肪の正常化が認められた。症例2は、糖尿病、高血圧症、肝機能障害を合併しており躁状態時の過食による肥満に対してTJ-62を投与したところ、投与後4週からGOT, GPT, γ-GTPなどの肝機能の改善や血圧、血糖値の改善とともに5.7Kgの体重減少も認められ、最終的には10Kgの減量となった。また、血糖降下薬の内服が不要となり降圧薬の減量にも成功した。【考察】躁状態における過食が契機となって肥満を呈した双極性感情障害の外来患者2名について、防風通聖散(TJ-62)の治療効果を検討した。その結果、TJ-62は顕著な体重減少、BMI、体脂肪率および種々の臨床検査値の改善が認められた。また、高血圧や糖尿病などの合併症の改善や便通促進効果も認められ、メタボリックシンドロームの発病予防やQOL向上にもつながった。投与中副作用は認められず、安全性が高かった。【結語】精神科診療における肥満や体重増加に対して防風通聖散は極めて高い治療効果を有し、安全性の面からも非常に有用な方剤である。

P1-B-048

高照度光療法が著効した強迫性障害と季節性感情障害併存の一例

平野均、植田浩平、梅田奈苗

山口大学大学教育機構保健管理センター

【目　的】症状に季節変動を認める心身疾患に、高照度光療法が著効する場合がある。このたび強迫性障害(OCD)と季節性感情障害(SAD)を併存する患者に光療法を施行し、症状に著明な改善を認めたので、これら疾患に存在する生物学的基盤について若干の考察を加え報告する。【症　例】「誰ともすれ違ってないのに、誰かにぶつかっているような気が何時もしている。」を主訴に、平成X年4月下旬某大学1年男子学生が受診した。症状は高校3年12月頃から出現しており、下宿生活を始めてからは外出困難のため10kg近くも体重が減少していた。症状はfluvoxamine(1日50mgから200mgに漸増)と認知行動療法で軽減したが、以後毎年10月頃から増悪し3月頃から軽快するパターンが続いた。また3年次の秋から冬にかけて軽度の抑うつ感、意欲低下、過食、就眠困難、日中の眠気等を自覚するようになった。同様の症状が大学4年後期にも出現し、卒論と院試に加え大量の未修得単位を残していた。このままでは留年が確定する状況にも関わらず、受診時に焦燥感を訴えることもなく、勉強に身が入らない日が続いた。そのため平成X＋4年1月6日午前6時より、4,000 lx・2時間の高照度光療法を開始した(光療法は山口大学生命倫理審査会にて承認を得て実施している)。以後、空腹感・倦怠感・就眠障害等は短期間に消失し、院試は不合格であったが無事卒業できた。また卒業時点で強迫症状も消失していたので、fluvoxamineも漸減中止することができた。【考　察】OCDには5-HT再取り込み阻害作用を持つ抗うつ薬が効果的であること、SAD寛解期にtryptophan depletionを行うと気分障害が誘発されることから、両疾患には中枢5-HT神経系の機能障害が存在すると推測されている。本症例では1日量200mgのfluvoxamineを使用していたが、SADの発現抑制には効果は認められなかった。一方で高照度光療法によりSADとOCD双方の症状が軽減消失したことから、SAD発現にはさらにリズム障害が関与している可能性が推測された。

P1-B-049

双極性障害におけるレトロポゾンAlu挿入のメチル化状態について

上野美華子、赤羽 晃寿、秦孝憲、関裕子、南光進一郎

帝京大学医学部精神神経科

【はじめに】ヒトゲノムのおよそ40%を占めるレトロポゾンは、そのコピーをゲノム中へ挿入することによって遺伝子の構造変異を引き起こし、系統進化に大きく寄与してきた。通常、レトロポゾンの動態はメチル化によって強く抑制されているが、新規挿入例も数多く報告され、48の症例において直接的な病因としての遺伝子内挿入が報告されていることから、近年、レトロポゾンの動態は疾患研究においても注目されている。われわれは「統合失調症や気分障害の遺伝的基盤は、メチル化の緩みによって、転移因子が疾患関連遺伝子に入りこんだために遺伝子等が機能変化を起こしたことにある」とのエピジェネティクスとゲノム不安定性を融合した仮説を提唱した。本研究では、近年、メチル化異常が報告されている双極性障害患者におけるレトロポゾンAlu挿入とそのメチル化状態について調査し、Aluの病因的役割について検討することを目的とした。

【対象と方法】領域特異的Alu多型のうち、連鎖研究で双極性障害候補領域とされている部位に座上し、健常対照群でHardy－Weinbergの法則を満たした4つのAlu挿入多型（Ya5/342、Yb8/49、Yb8/67およびYb8/225）について、双極性障害患者30例のPCR増幅を行い、それぞれの遺伝子型を決定した。また高頻度で挿入が確認されたAluYa5/342の6つのCpGを対象に、Methylation-specific PCR（MSP）法によるメチル化の有無を調査した。

【結果】得られた遺伝子型の分布とAlu頻度について、症例—対照法による関連研究を行ったところ、いずれの多型も疾患との関連はみられなかった。AluYa5/342のメチル化解析については、供試した健常者7例および双極性障害患者13例全例において、メチル化および非メチル化AluのPCR増幅が共に確認され、AluYa5/342のメチル化状態は不完全であることが明らかとなった。

【結論】以上のことからから、領域特異的Alu挿入は二次的挿入を引き起こす内在性変異原となる可能性が示唆された。今後、AluYa5/342全域のCpGを対象としたメチル化解析が必要である。

本研究は、帝京大学医学部遺伝子研究倫理委員会の承認を得て行われた。

P1-B-050

気分障害における細胞接着分子発現異常の検討

若林祐介[1]、内田周作[1]、松原敏郎[2]、船戸弘正[1]、古林亜由美[1]、西田朗[1]、渡辺義文[1]

[1]山口大院・医・高次脳機能病態学、[2]山口県立総合医療センター神経科

【はじめに】気分障害患者の脳画像解析や死後脳解析により、気分障害における脳形態変化や神経可塑性異常が示唆されている。これらに関与する因子として細胞接着分子群が挙げられる。以前から我々は気分障害患者末梢白血球における遺伝子発現解析の研究を行っており、これまでに気分障害患者ではグルココルチコイド受容体遺伝子(GR α)mRNA発現量が有意に低下していたことを報告した。さらに今回、GRによって発現制御を受けることが示唆されている細胞接着分子群を中心に、それらのmRNA発現量を検討した。【対象】当科入院および通院中でDSM-IVに基づき気分障害と診断された患者29名（大うつ病性障害18名、双極性障害11名）と、平均年齢を一致させた健常者29名を対照群として用いた。本研究は山口大学倫理委員会の承認を得て行い、対象者には研究の趣旨について説明し、文章による同意を得た。

【方法】対象者の末梢白血球から全RNAを鋳型とした逆転写反応によりcDNAを合成し、目的遺伝子特異的プライマーを用いた定量的リアルタイムPCR法にて細胞接着分子群（NCAMs、L1、E-cadherin、integrin）のmRNA量を測定した。【結果】双極性障害患者群では、NCAM-140 mRNA発現量が健常群に比べて有意に低下していた。気分障害患者群におけるL1 mRNA発現量は、健常群に比べ高い傾向を認めた。気分障害患者群と健常群のE-cadherin、integrin mRNA発現量に差は認められなかった。

【考察】本研究により、細胞接着分子群の発現変動が気分障害において認められた。今後この発現変化へのGRの関与について検討をして、気分障害の神経可塑性異常と視床下部－下垂体－副腎皮質(HPA)系異常との関連を探求する必要がある。また、現在血縁者および寛解状態の気分障害患者でも同様の解析を行っており学会で報告する。

P1-B-051

Genome-wide expression analysis of postmortem bipolar disorder brains

EIJI HATTORI[1], Noriaki Nakatani[1], Tetsuo Ohnishi[1], Brian Dean[2], Yoshimi Iwayama[1], Izuru Matsumoto[3], Tadafumi Kato[4], Noriko Osumi[5,6], Teruhiko Higuchi[7], Shin-ichi Niwa[8], Takeo Yoshikawa[1,6]

[1]Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan, [2]The Rebecca L. Cooper Research Laboratories, Mental Health Research Institute of Victoria, [3]Department of Pathology, The University of Sydney, [4]Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, [5]Division of Developmental Neuroscience, Center for Translational and Advanced Animal Research, Tohoku University School of Medicine, [6]CREST, Japan Science and Technology Agency, [7]Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatr, [8]Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Fukushima Medical University

To identify pathophysiological pathways of bipolar I disorder, expression levels of 12,000 genes in postmortem brains were examined using microarray chips. We studied postmortem brains (dorsolateral prefrontal cortex) from Australian bipolar I (N = 7) and control (N = 7) subjects. Patient and control groups were matched for sex, age, post-mortem interval and pH of the tissues. Differential expression was confirmed by RT-PCR for nine genes out of 108 genes initially detected by micoroarray analysis. These include RAP1GA1, SST, HLA-DRA, KATNB1, PURA, NDUFV2, STAR, PAFAH1B3, and CCL3. The protein level of RAP1GA1 tended to be higher in cases than in controls. We also conducted a genetic association study in the analysis of 229 bipolar trios from NIMH Bipolar Genetics Initiative pedigrees. 43 single nucleotide polymorphisms in the nine genes were selected for genotyping. Transmission disequilibrium test provided evidence of haplotypic association of SST markers (empirical P = 0.033). These findings suggest importance of pathways in which the nine differentially expressed genes are involved and a possible primary role of SST in the development of the illness.

P1-B-052

うつ病患者の末梢白血球 LIM (PDLIM5) 遺伝子発現と遺伝子関連解析

伊賀淳一[1]、上野修一[1]、山内健[1]、沼田周助[1]、木内佐和子[1]、田吉純子[1]、宋鴻偉[1]、田邉敬貴[2]、佐野輝[3]、大森哲郎[1]

[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野、[2]愛媛大学医学部神経精神医学、[3]鹿児島大学大学院精神機能病学

【目的】PDLIM5 は PKC ε と N type Calcium Channel を介在蛋白であり、カルシウムシグナリングに関係している。中間産物である LIM mRNA 発現は、統合失調症や双極性障害、単極性抑うつ障害など精神障害患者由来の培養 B リンパ芽球および死後脳で変化していることが報告されている。今回、我々は、末梢白血球での LIM mRNA 発現を測定することで、うつ病での生物学的指標になるのではないかと考えて検討した。【方法】DSM-IV で大うつ病と診断された患者（男性 6 人、女性 14 人）と性年齢のマッチした健常対照者を対象とした。研究対象者には徳島大学および愛媛大学倫理委員会で承認されたインフォームドコンセントに基づき同意を得た。患者群では、治療前および paroxetine にて治療 4 週後に SIGH-D スコアによる臨床症状の評価を行い、薬物血中濃度測定と遺伝子発現を測定した。遺伝子関連解析は、大うつ病患者 130 人と性年齢の一致した健常対象 130 名で行った。【結果】患者群では 4 週間の paroxetine 投与により SIGH-D スコアは約 50% の改善を示した。患者群の治療前の LIM mRNA 量は、健常対照者と比較して、有意に減少していた（$P < 0.01$）。また、患者群では 4 週間の paroxetine 投与により LIM mRNA 量は有意に増加し、ほぼ健常対象群と同程度となった（$P < 0.05$）。しかしながら、LIM mRNA 量と paroxetine 血中濃度、SIGH-D スコアに統計学的相関はみられなかった。LIM 遺伝子関連解析の結果、遺伝子との関連は確認できなかった。【考察】大うつ病患者の末梢白血球 LIM mRNA 量の減少は、大うつ病の病態生理と関連があると考えられた。4 週間 paroxetine 投与により LIM mRNA が増加することは、慢性投与に対する適応変化と考えられた。今回の結果から、末梢血白血球発現 LIM 遺伝子量の測定が、うつ病の生物学的指標となることが示唆された。

P1-B-053

XBP1 as a Signal Transducer from Growth cones to the Nucleus during Neural Development

AKIKO HAYASHI[1], TAKAOKI KASAHARA[1], MIZUHO ISHIWATA[1], MIZUE KAMETANI[1], CHIHIRO KAKIUCHI[1], TEIICHI FURUICHI[2], TADAFUMI KATO[1]

[1]Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, Brain Science Institute, RIKEN, Japan, [2]Laboratory for Molecular Neurogenesis, Brain Science Institute, RIKEN, Japan

XBP1 is a transcription factor that is activated by non-conventional splicing of mRNA under endoplasmic reticulum (ER) stress. Although we previously identified *XBP1* as a candidate for causative gene of bipolar disorder, a replication study reported negative association between the *XBP1* polymorphism and bipolar disorder, and thus the relationship between XBP1 and bipolar disorder is still controversial. However, several genetic and pharmacological studies have suggested a possible link between ER stress response and a pathophysiology of bipolar disorder. These findings warranted a research on the function of XBP1 and ER stress in central nervous system (CNS), but little is known about the functions of XBP1 in CNS. In this study, we investigated the role of XBP1 in the mouse brain. *In situ* hybridization analysis demonstrated that mouse *XBP1* mRNA was expressed preferentially in postnatal developing neurons and was broadly distributed throughout the dendrites, axons, and growth cones of primary cultured neurons. In cultured hippocampal neurons, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) markedly activated XBP1 in part via increased protein synthesis. Time-lapse imaging demonstrated that active XBP1, which was generated in growth cones, subsequently translocated to the nucleus in response to BDNF application. BDNF-dependent neurite extension was significantly attenuated in *XBP1*$^{-/-}$ mice. These findings suggest a novel role of XBP1 as a transducer of neurite-to-nucleus signaling that is related to protein synthesis during postnatal neural development and plasticity. Because BDNF-induced structural plasticity is suggested to be crucial for mood resilience, our findings warrant further study of the relevance of XBP1 and ER stress in mood regulation and their disorders.

P1-B-054

SH-SY5Y 細胞を用いた神経細胞における XBP1 の標的遺伝子探索

垣内千尋、石渡みずほ、林朗子、加藤忠史

理研・脳セ・精神疾患

我々はかつて双極性障害と小胞体ストレス応答における中心的な転写因子の一つである XBP1 の関連について示唆した。XBP1 及び小胞体ストレス応答の神経系細胞における役割は明らかではない。本研究では、神経芽細胞腫細胞株 SH-SY5Y 細胞に活性型 XBP1 を過剰発現させ、DNA マイクロアレイを用いて変動した遺伝子を網羅的に調べることにより、標的遺伝子の同定を試みた。発現変動のみられた約 150 遺伝子中、最も p 値が低かった WFS1 について上流配列を調べたところ、Endoplasmic Reticulum Stress-Response Element (ERSE) と類似の、哺乳類においてよく保存されている配列がみつかった。プロモーターアッセイを行い検討したところ、XBP1 による発現制御はこのモチーフを介していることが判明した。さらに他の発現変動のみられた遺伝子について類似のモチーフの有無を調べたところ、GCSH(Glycine Cleavage System Protein H) 遺伝子について WFS1 遺伝子と同じ ERSE 様の配列がみられた。なお両遺伝子の発現変化は定量的 PCR 法で確認された。WFS1 は Wolfram 病の原因遺伝子である。Wolfram 病は糖尿病、視神経萎縮等を主症状とする常染色体劣性遺伝性疾患であるが、その 60% に気分障害、精神病症状その他を合併することが知られており、heterozygote においても精神病院入院率が 26 倍と高いことが報告されている。GCSH はグリシン開裂系酵素遺伝子の 1 つで、グリシン代謝に必須である。グリシン脳症の原因遺伝子の 1 つであるが、本疾患では D- セリンの著しい減少が報告されており、グリシンの NMDA 受容体の co-agonist としての役割とともに興味がもたれる。これらの結果から、神経系細胞において XBP1 は、これまで知られていたタンパクフォールディング関連分子などだけでなく、精神機能に関連する遺伝子も制御している可能性が示唆された。

P1-B-055

脳磁図 mismatch 成分による気分障害の注意機能の検討

武井雄一[1]、熊野澄江[1]、川久保友紀[2]、服部卓[1]、上原徹[1]、福田正人[1]、笠井清登[2]、三國雅彦[1]

[1]群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学分野、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学

[目的] 事象関連磁場 mismatch Field (MMNm) 成分は自動的な注意機能を反映する神経生理学的指標である。統合失調症についての検討では MMNm の振幅低下が再現性良く認められており、臨床的な注意障害と関連する所見と考えられている。大うつ病性障害・双極性障害における MMNm を検討した報告はこれまでなく、脳波を用いた MMN の検討も少数の報告のみでしかも所見は一貫していない。そこで、気分障害における注意機能の特徴について MMNm を指標として健常者と比較検討した。[方法] 大うつ病性障害 18 例、双極性障害 8 例、健常成人 20 名を対象とした。MMNm の記録には、純音課題（標準刺激 [1000Hz,50ms]：持続時間逸脱刺激 [1000Hz,100ms]：周波数逸脱刺激 [1200Hz,50ms] を 83：8.3：8.3%で呈示）と言語音課題（標準刺激 /a/：逸脱刺激 /o/ を 90：10%で呈示）を用い、被検者の注意を統制するために視覚刺激課題を同時に施行した。磁場測定には Neuromag 社製 306 チャンネルの全頭型脳磁図計を用い、標準刺激による誘発磁場から P1m 成分を、逸脱刺激と標準刺激の誘発磁場の差波形から MMNm 成分を同定し、さらに両成分についてダイポールを求めた。[結果] 磁場強度変化を root mean square (RMS) を用いて解析すると、P1m・MMNm ともに RMS 振幅は大うつ病性障害群が健常群より小さく、MMNm の頂点潜時は双極性障害群が健常群および大うつ病性障害群より遅延していた。右半球においては P1m・MMNm ともにダイポールが大うつ病性障害群で健常群よりも深部に位置しており、左半球においては MMNm のダイポールが大うつ病性障害群で双極性障害群よりも下方に位置していた。[考察] MMNm の RMS 振幅が大うつ病性障害群で健常群より小さかったという結果は、大うつ病性障害における自動的注意機能の障害を示唆すると考えられる。P1m についても RMS 振幅の減少が認められたので、MMNm の所見は聴覚皮質の活動全般の変化を背景としている可能性がある。また、ダイポール推定位置に変化を認めた点については、脳機能の変化と脳構造の変化の両方を考慮してさらに検討する必要があると考えられた。

P1-B-056

うつ病の各状態における脳糖代謝変化および臨床指標との相関：FDG-PET 研究

細川大雅[1]、百瀬敏光[2]、加藤進昌[1]、笠井清登[1]

[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学、[2]東京大学医学部 放射線科

[18F]FDG-PET（Positron Emission Tomography）により脳の糖代謝を測定し、うつ病（うつ状態、寛解状態）における特有の糖代謝分布を調べ、異常部位の同定を図った。また、従来の臨床指標（神経心理検査）との相関を検討した。臨床指標としては、Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)、Self-rating Depression Scale (SDS)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Beck Hopelessness Scale (BHS)、Barrat Impulsiveness Scale (BIS) 等を用いた。解析には SPM（statistical parametric mapping）、3D-SSP（three-dimensional stereotactic surface projections ）、SEE（stereotactic extraction estimation）等を用いた。うつ病（うつ状態）では、正常対照群と比較して、前頭回、前帯状回を中心に糖代謝の低下がみられた。うつ病（寛解状態）では、正常対照群と比較して、前頭回、側頭回、前帯状回を中心に糖代謝の低下がみられた。寛解状態でも残存する糖代謝変化は、うつ病を発症する脳の脆弱性を示す所見か、または再発を繰り返した結果として生じた変化と考えられた。うつ病のうつ状態と寛解状態の比較では、うつ状態において、頭頂葉を中心に糖代謝の低下がみられた。さらに、各臨床指標（HAMD、MADRS、SDS、STAI、BHS、BIS 等）と糖代謝が相関する部位が特定された。以上のことから、糖代謝の異常がうつ病のマーカーとなり、疾患依存性の変化はうつ病の診断に、状態依存性の所見は症状の重症度の評価に利用できる可能性が示唆された。

P1-B-057

リチウム慢性投与の低酸素に対する部位特異的な神経保護効果

小俣直人[1]、村田哲人[1]、丸岡伸行[1]、高島康浩[1]、米倉義晴[2,3]、藤林靖久[2]、和田有司[1]

[1]福井大学医学部精神医学、[2]福井大学高エネルギー医学研究センター、[3]放射線医学総合研究所

【目的】最近の研究から、リチウムの神経保護効果がリチウムの臨床効果に関与している可能性が指摘されている。しかし、リチウムが神経保護効果を発揮するには慢性投与が必要なのか、あるいは急性投与でもよいのかは十分に検討されていない。またこれまでの研究では、リチウムの神経保護効果に関する脳部位差の検討は不十分である。我々はこれまでに、小動物新鮮脳スライスへのポジトロン標識化合物の集積過程を経時的に画像化する dynamic positron autoradiography technique (dPAT) を確立してきた。dPAT と [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose を用いれば、脳スライスに対する様々な負荷前後の脳糖代謝率を各脳部位で評価することが可能となる。これまで、虚血に対するリチウムの神経保護効果はよく研究されてきたが、低酸素に対する検討はない。今回我々は、低酸素に対するリチウム急性投与あるいは慢性投与の神経保護効果を、dPAT を用いて脳の様々な部位で比較検討することを目的に実験を行った。【方法】リチウム慢性投与では、6週齢の雄性Wistarラットに12 mMリチウム水を2週間自由に飲ませた後（投与2週間後の血中リチウム濃度; 0.84 ± 0.14 mEq/l)、脳スライスを作成して dPAT を施行し、低酸素を負荷した。リチウム急性投与では、8週齢の雄性 Wistar ラットから脳スライスを作成して dPAT を施行し、リチウム (5 mM) を投与した後に低酸素を負荷した。脳糖代謝率の定量は、画像データに Gjedde-Patlak グラフ解析法を適用することで行った。【結果】リチウム非投与群では、低酸素負荷後の脳糖代謝率は負荷前よりも有意に低下した。一方リチウム慢性投与群では、低酸素負荷後の脳糖代謝率は前頭葉皮質、線条体、海馬および小脳で回復し、リチウムの神経保護効果が確認されたが、視床では脳糖代謝率は回復しなかった。これに対してリチウム急性投与群では、低酸素負荷後の脳糖代謝率は解析したすべての脳部位において回復せず、リチウムの神経保護効果は確認されなかった。【結論】本研究結果から、リチウムは慢性投与された場合にのみ部位特異的に低酸素に対する神経保護効果を発揮することが示唆された。

P1-B-058

うつ病患者における海馬体積とデキサメタゾン - CRH 負荷テストとの関連

松山哲晃[1]、中川伸[1]、橋本直樹[1]、久住一郎[1]、寺江聡[2]、小山司[1]

[1]北海道大学大学院医学研究科精神医学分野、[2]北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野

【目的】うつ病患者の一部においてコルチゾールの分泌亢進が認められることはよく知られており、このことからうつ病の病態機序に視床下部 - 下垂体 - 副腎系（HPA 系）の内分泌的異常が関与していると推定されている。HPA 系機能亢進の機序としては、過剰なグルココルチコイドが海馬を傷害し、それによって海馬からの HPA 系に対する負のフィードバックが障害される可能性が指摘されている（Brown et al. 1999)。事実、MRI を用いてうつ病患者の海馬体積減少を示した研究報告が多数みられている（Vythilingam et al. 2004)。

従来のデキサメサゾン抑制テストはうつ病に対する感度が 40 ～ 50%と低かったが、同テストに CRH 負荷テストを組み合わせた「DEX/CRH テスト」は感度が比較的高く（Heuser et al. 1994)、近年ではこの方法によって HPA 系を検査している研究が増えている。

我々はうつ病患者における海馬体積と HPA 系機能異常との関連を明らかにすることを目的に、まず予備的研究として、大うつ病エピソードにある単極性うつ病患者に対して MRI を用いた海馬体積測定と DEX/CRH テストを行い、それらの関連を検討した。

【対象と方法】DSM-IV によりうつ病性障害と診断された年齢 20 歳以上 70 歳未満、HAM-D 17 項目で 15 点以上の患者を対象とした。

MRI 画像データは、使用機器 Symphony（SIEMENS 社製、1.5T)、MPRAGE シークエンス、冠状断 1mm 厚スライスによって収集し、用手的方法によって海馬体積測定を行った。

DEX/CRH テストは、第 1 日目 23 時にデキサメサゾン 1.5mg を経口投与し、第 2 日目 15 時に 1 回目の採血とヒト CRH 100 μ g 静注を施行、その後 16 時 15 分までの間に計 5 回採血を行い、それぞれの血液サンプルにおいて血漿コルチゾールと ACTH 値を測定した。

【結果】現在までにうつ病患者 12 名（男性 5 名、女性 7 名）が組み入れられており、女性うつ病患者群で右海馬体積と ACTH 値との間に弱い相関が認められている。当日は新たに組み入れられた症例を含めて結果を報告する。

P1-B-059

がん患者における抑うつ・不安の発現に関する前方視的なPET研究

高橋啓介[1]、井田逸朗[2]、熊野大志[1]、大嶋明彦[1]、結城直也[1]、相原雅子[1]、間島竹彦[1]、米村公江[1]、福田正人[1]、織内昇[3]、天沼誠[3]、遠藤啓吾[3]、松田博史[4]、三國雅彦[1]

[1]群馬大学大学院医学系研究科　脳神経精神行動学分野、[2]国立病院機構　高崎病院、[3]群馬大学大学院医学系研究科　画像核医学分野、[4]埼玉医科大学附属病院核医学診療科

【目的】本研究はがん患者における抑うつや不安の発現を前方視的に捉え、PETを用いて症状発現に関する素因的変化を明らかにすることを目的としている。【方法】悪性腫瘍告知後、全身あるいは頭頚部FDG-PET検査の実施が予定された者117名を対象とした。本研究は群馬大学医学部附属病院臨床試験審査委員会の承認を得たもので、対象者には研究の主旨を口頭と書面で説明し、書面による同意を得た。当事者の負担を最小にするよう配慮し以下のような手順で検査を行った。PET撮像時と3･6･12ヵ月後にHospital Anxiety and Depression Scale（HADS）にて不安・抑うつの症状を評価した。PET撮像時に精神科医の面接で精神症状を認めず、かつHADSの得点が14点未満で、3・6・12ヵ月後に一度以上14点以上と悪化を示し、後の面接で調査期間中の精神症状の出現を確認した者、または追跡期間中精神科を受診し精神症状を確認した者10名（大うつ病性障害3名、適応障害7名）を悪化群とした。PET撮像時に精神科医の面接で精神症状を認めず、かつ追跡調査中HADSが常に14点未満で、その後の面接で調査期間中に精神症状の出現が無かったことを確認した9名を未変化群とした。この2群間のPET画像を比較した。また悪化群のうち5名と未変化群のうち6名に同意が得られたため頭部MRI施行しT2強調画像にて深部白質高信号と脳室周囲高信号をFazekasらの評価尺度を用い評価し比較した。【結果】PETでの局所糖代謝は、悪化群は未変化群に比べ右上前頭回で低下を認め、右後部帯状回などで上昇を認めた。MRIの検討では深部白質高信号の得点では、悪化群の方が病変はより重度であったが有意差はみられなかった。【考察】PET画像では悪化群と未変化群で局所糖代謝に差異がみられた。これらの部位が精神症状発現の脆弱性と何らかの関連があることが推測された。MRIでは深部白質高信号の得点が有意差は無いものの悪化群の方が高得点であり、今後症例数を増やし検討する必要があると考えられた。

P1-B-060

ＰＴＳＤにみられる恐怖記憶の消去障害に関する分子生物学的検討

山本茂人、森信繁、山脇成人

広島大院・医・精神神経医科学

緒言：近年、PTSDの病態仮説の１つとして、恐怖記憶の消去（extinction）の障害が複数の研究者により提唱されている。今回我々は、ＰＴＳＤモデルラットであるLiberzonらが提唱したSingle Prolonged Stress (SPS)負荷ラットを用い、extinctionの障害に関する分子生物学的検討を行った。

方法：まず、SPS負荷として拘束ストレス(2 h)、強制水泳(20 min)、休憩(15 min)、エーテル麻酔、の各処置を連続して行い、SPS負荷後は7日間undisturbedな環境で飼育を行った。はじめに、SPS群ラットとSham群ラット間で、恐怖条件付けを施行し、翌日から5日間のfreezing時間の継時的変化を比較検討した。次に、SPS群ラットにみられたextinctionの障害が、NMDA受容体のpartial agonistであるD-cycloserine(DCS)の投与により改善されるかどうかを検討した。最後に、恐怖条件付け(0.8mA、4秒間のフットショックを2回)施行後4日目に海馬を摘出し、NMDA受容体の各サブタイプ（ＮＲ１、ＮＲ２Ａ、ＮＲ２Ｂ, ＮＲ２Ｃ)、glycine transporter1(GlyT1)、glial glutamate transporter - 1(GLT-1)のmRNAの発現をreal-time quantitative PCR法で解析し、両群ラット間での発現の差を検討した。

結果：S ham群ラットと比較して、SPS群ラットにextinctionの障害がみられた。また、DCSの投与により、SPS群ラットにみられたextinctionの障害はS ham群ラットのレベルにまで改善された。海馬におけるmRNAの発現をみると、S ham群ラットと比較して、SPS群ラットではNMDA受容体サブタイプすべてが亢進していた。Transporterについては、GlyＴ１は亢進、GLT-1は有意な差なしという結果が得られた。

考察：SPS群ラットにextinctionの障害がみられたことから、この動物モデルは行動学的にPTSDモデルとして有用であることが示唆された。また、DCS投与によりextinctionの障害が改善したことから、DCSは今後PTSDの治療薬の１つとして期待される。海馬でのGlyＴ１発現の亢進所見から、その結果グリシン受容体の刺激が低下し、これを介したNMDA受容体の機能低下が引き起こされ、extinctionの障害が引き起こされることが予想される。

P1-B-061

マーブル・ベーリング行動に対するＳＳＲＩおよびＳＮＲＩの抑制作用におけるセロトニン１Ａ受容体の関与

松下満彦[1]、江頭伸昭[2]、奥野良子[2]、千鳥正三[1]、内田直樹[1]、三島健一[2]、岩崎克典[2]、西村良二[1]、藤原道弘[2]

[1]福岡大学医学部精神医学教室、[2]福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室

【目的】前回我々は、強迫性障害（OCD）の動物モデルであるマーブル・ベーリング行動におけるセロトニンの関与について報告した。今回、ストレスや不安、抑うつに関与が大きいとされるセロトニン１A受容体に注目し、SSRIおよびSNRIを用いたマーブル・ベーリング行動における、セロトニン１A受容体との関連について検討した。【方法】５－６週齢のICR系雄性マウスを用い、透明な箱（30×30×28cm）に、おがくずを深さ5cm程敷き、その上に直径1．5cmのガラス玉を25個使用した。さらに、この箱のすぐ上部に、放出赤外線検出型センサーを設置した。薬物はフルボキサミン、パロキセチン、ミルナシプラン、８－OH－DPATおよびWAY 100635を単剤または併用投与し、その後マウスを上記の箱の中に入れ、30分後に取り出し、おがくずに２／３以上覆い隠されたガラス玉を数え、ベーリング（burying）数として評価した。また、上部のセンサーにて測定したマウスの行動中の自発運動量を全運動量として評価した。【成績】SSRIであるフルボキサミン、パロキセチンおよびSNRIであるミルナシプランは、全運動量に影響することなく、マーブル・ベーリング行動を有意に抑制した。また、セロトニン１A作動薬である８－OH－DPATも同様に抑制した。さらに、パロキセチンおよび８－OH－DPATのマーブル・ベーリング行動の抑制作用はセロトニン１A遮断薬であるWAY 100635（３mg／kg）により拮抗された。一方、フルボキサミンおよびミルナシプランのマーブル・ベーリング行動の抑制作用はWAY 100635（３mg／kg）により拮抗されなかった。【結論】これらのことから、パロキセチンおよび８－OH－DPATのマーブル・ベーリング行動に対する抑制作用はセロトニン１A受容体の関与が大きいが、フルボキサミンおよびミルナシプランの抑制作用においては関与が少ないことが示唆された。以上のことから、マーブル・ベーリング行動においてセロトニン１A受容体は重要な役割を果たしているが、薬剤によっては関与の度合いが異なることが示唆された。

P1-B-062

Role of 5-HT1A receptors in the modulation of stress-induced lactate metabolism in the rat brain

TAKASHI UEHARA, TOMIKI SUMIYOSHI, TADASU MATSUOKA, HIROKO ITOH, MASAYOSHI KURACHI

Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan

Objectives: Lactate has been shown to play a significant role in energy metabolism and reflect neural activity in the brain. To examine the role of serotonin (5-HT)1A receptors in brain energy metabolism in response to footshock stress, we attempted to determine whether the stress-induced changes of extracellular lactate levels in the medial prefrontal cortex (mPFC) and basolateral amygdala (BLA) are attenuated by tandospirone, a partial agonist at 5-HT1A receptors, or perospirone, a novel atypical antipsychotic with a property of 5-HT1A receptor agonist as well as 5-HT2A and dopamine (DA)-D2 receptor antagonist.

Methods: We used a microdialysis technique coupled with an enzymatic/fluorometric detector for the measurement of extracellular lactate concentrations. Footshock stress (0.5mA, 20 min) was administered using a plastic communication box. Tandospirone (2 mg/kg), perospirone (0.3 mg/kg), or saline was injected intraperitoneally 10 min prior to footshock stress. WAY 100635, a selective 5-HT1A antagonist, or saline as a vehicle, was intraperitoneally administered 40 min before the start of footshock stress.

Results: Footshock stress led to an increase in extracellular lactate concentrations both in the mPFC and BLA. Tandospirone attenuated the footshock stress-induced increase of extracellular lactate concentrations in both of the brain regions, an effect blocked by pretreatment with WAY-100635. On the other hand, perospirone attenuated the increment of extracellular lactate concentrations in the mPFC and BLA, which was unaltered by pretreatment with WAY-100635.

Conclusions: These results indicate that the footshock stress-induced increase in lactate metabolism is partly regulated by 5-HT1A receptors both in cortical and limbic regions.

P1-B-063

糖尿病モデルラットの神経因性疼痛に対するSNRI、SSRIの疼痛軽減効果

武田龍一郎[1]、池田哲也[2]、安部博史[1]、
橋口浩志[1]、西森利數[2]、石田康[1]

[1]宮崎大学医学部精神医学講座、[2]宮崎大学医学部神経生物学教室

糖尿病性ニューロパチーは糖尿病合併症のなかでも頻度が高く、患者のQOL(quality of life)に深刻な影響を及ぼす。糖尿病性ニューロパチーに伴う神経因性疼痛はしばしば難治であり、これらの疼痛に対して非ステロイド性抗炎症鎮痛薬や抗不整脈薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などによる治療が試みられている。我々は以前、坐骨神経圧迫による神経因性疼痛モデルラットに対して抗うつ薬ミルナシプランが疼痛軽減作用を有することを報告した。そこで本研究では糖尿病モデルラットを作製し、疼痛回避行動を評価するとともに、serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) であるミルナシプランおよびselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) であるパロキセチンとフルボキサミンをそれぞれ同モデルラットに髄腔内投与し、疼痛回避行動に与える影響を検討した。【方法】実験にはSprague-Dawley系雄性ラットを用い、深麻酔下で尾静脈よりストレプトゾシン（STZ）を注入し、糖尿病モデルラットを作製した。ポリエチレン製のカテーテルを脊髄腔に留置し各抗うつ薬を投与して、von Freyテストにより疼痛回避行動の閾値を測定した。【結果】STZ投与後1-2週間で疼痛回避行動の閾値低下が観察された。またSNRI、SSRIのいずれを投与しても疼痛回避行動の閾値上昇が認められた。これらの結果は、抗うつ薬であるSNRIやSSRIが糖尿病性ニューロパチーに伴う神経因性疼痛の治療に有効である可能性を示唆しているものと思われた。

P1-B-064

シャトル箱法によるPTSDモデルラットの血中ホルモン動態および慢性変動ストレスによる影響

清水邦夫[1]、菊地章人[1]、丹生谷正史[2]、
脇園知宜[2]、鈴木豪[2]、戸田裕之[2]、平本豪志[3]、
諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[1]、
野村総一郎[2]

[1]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[2]防衛医大・医・精神科学、[3]防衛医大・医・薬理学

【目的】PTSD患者では、血清コルチゾール値の低下やデキサメサゾン負荷試験によるHPA軸の過剰抑制等、特異なHPA機能抑制が存在することが指摘されている。一方、甲状腺機能は血中総T3・総T4・遊離T3が有意に亢進しているものの遊離T4は変化がないことが報告されている。我々は、シャトル箱で逃避不能フットショック（IS）を負荷されたラットが、外傷後ストレス障害（PTSD）に類似した行動変化を呈することから、その動物モデルとなることを示してきた。今回、当該PTSDモデルの血中ホルモン（HPA系･甲状腺系）を測定し、PTSD患者で認められるホルモン所見との比較を行った。また、昨年の本学会で慢性変動ストレス（CVS）が当該PTSDモデルの行動に与える影響について報告したが、その際に採取した血液を解析し、CVSがPTSDモデルのホルモン動態に与える影響についても検討した。

【方法】7週齢Wistar雄性ラットに、従来通りの方法（清水ら, 2004）で2方向シャトル箱を用いてトラウマに相当するISを負荷し、2週間後に同じシャトル箱でPTSD様の行動変化を確認した。一方、CVSはRoth and Katz（1981）が提唱した方法に準拠して、ISの2週前から12日間連続で負荷し、3日後に上述と同一の方法でPTSDモデルを作成した。PTSD様の行動確認試験から1～2日後の午後2～4時の時間帯に採血し、TSHと遊離T3･遊離T4はECLIA法、ACTHはRIA固相法、コルチコステロンはRIA硫安塩析法により濃度を測定した。

【結果】IS負荷群（PTSDモデル群）は対照群に比し、TSHと遊離T3の有意な低下を認めたが、遊離T4は差が無く、ACTHとコルチコステロンは増加する傾向を認めたものの有意ではなかった。一方、CVSは単独でも有意に遊離T3を減少させ、TSHを減少させる傾向やACTHとコルチコステロンを増加させる傾向も認めたが、有意ではなかった。また、CVSのIS前負荷はPTSDモデルのホルモン動態に殆んど影響を与えなかった。

【結論】慢性PTSD患者で報告されている特異なホルモン所見が、外傷体験からどの程度の期間を経て発現するかは未だ判っていないが、それと比較して本研究のPTSDモデルのホルモン値は、より急性期のホルモン動態を反映しているものと思われた。

P1-B-065

隔離飼育ストレスがPTSDモデルラットの行動に与える影響 －シャトル箱と自動ホールボードを用いた解析－

脇園知宜[1]、清水邦夫[2]、菊地章人[2]、丹生谷正史[1]、鈴木豪[1]、戸田裕之[1]、平本豪志[3]、諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[2]、野村総一郎[1]

[1]防衛医大・医・精神科学、[2]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[3]防衛医大・医・薬理学

【目的】離乳後の小動物を3～6週以上の長期間隔離飼育すると、易攻撃性や臆病性などの多面的な行動変化や脳内モノアミン神経系の変動が認められる。隔離は動物にとって回避不能な不快刺激であり、精神障害の発症に重要な環境因子と発達因子を併せ持つ精神的ストレスと思われる。我々はシャトル箱を用いて逃避不能フットショック（IS）を負荷されたラットが、外傷後ストレス障害（PTSD）に類似した行動変化を呈することから、その動物モデルとなることを実証してきた。本研究では、発育期の隔離ストレスがPTSDの発症や病態形成に与える影響を探るため、シャトル箱法によるPTSDモデルラットを5週間一貫して隔離環境下で飼育し、その行動をシャトル箱と自動ホールボードの両方で評価して、対照ラットとの比較検討を行った。

【方法】隔離飼育群は5週齢Wistar雄性ラットを両隣が見えない環境で全実験終了まで単独で飼育し、対照の集団飼育群は透明ケージに3匹ずつ同期間飼育した。飼育開始10～12日後、清水ら（2004）の方法に従い、シャトル箱を用いてトラウマ（又は偽トラウマ）に相当するIS (or sham IS) を負荷し、2週間後に同じシャトル箱で4群（隔離/IS群、隔離/sham IS群、集団/IS群、集団/sham IS群）のPTSD様行動変化の程度を回避逃避試験で計測した。1週間後、自動ホールボードを用いて3日連続で、各群の不安関連行動を測定した。

【結果】隔離/sham IS群と集団/sham IS群の比較では、シャトル箱による行動測定値に差は無く、両群ともPTSD様の行動変化は呈さなかった。また、ホールボード試験でも差は無く、両群とも不安行動は目立たなかった。一方、隔離/IS群と集団/IS群の比較では、後者の方が有意にシャトル箱によるPTSD様の行動変化を示し、ホールボードでの不安行動も顕著であった。

【結論】ストレスは、適度なレベルまではストレス耐性としてその後働き、一定の強度を超えるとストレス脆弱性に作用するという興味深い二面性を有する。本実験におけるトラウマ前の比較的短期間の隔離飼育条件は、当該PTSDモデルにおいては、むしろストレス耐性として作用し、PTSD様の行動変化や不安関連行動が抑制された可能性が示唆された。

P1-B-066

An investigation of candidate genes for stress responses in the hippocampus

AKEO KURUMAJI, TAKASHI ITO, SUMIKAZU ISHII, ASAMI UMINO, TORU NISHIKAWA

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo, Japan

FG 7142, a partial inverse agonist of benzodiazepine binding sites coupled to the $GABA_A$ receptor complex, has been used for a pharmacological tool to investigate the biological responses to stress and the pathophysiology of anxiety. Circumstantial evidence indicates that the stress responses are actively organized during the postnatal development, e.g. a stress non-responsive period. In addition, the neural circuits in the brain play a role in the system of stress response.In the present study, we examined effects of treatment with FG 7142 (20 mg/kg, i.p.) upon gene expressions in the hippocampus of mice at 8-day-old as well as 8-week-old postnatal days using DNA microarray experiments, and then the results were confirmed by the RT-PCR method. At one hour after the FG 7142 injection, statistically significant increases in the mRNAs of five genes (BTG2, Nr4a1, Fos, CCN1, and RGS2) were observed in the hippocampus of the young adult mice, but not in the new born animals. The FG compound-induced increased gene expressions were not found after the co-administration of flumazenil (total 20 mg/kg, i.p.), an antagonist of benzodiazepine binding sites. We further examined effects of immobilization stress for one hour on the five genes in the hippocampus. The stress produced statistically significant enhancements of mRNAs of BTG2 and CCN1 in the hippocampus of the young adult mice. Consequently, these results suggest that there may be molecular cascades of the stress-responses activated during the postnatal maturation in the hippocampus of mice.

P1-B-067

パニック障害と時計関連遺伝子

音羽健司[1,2]、栃木衛[1]、梅景正[4]、海老澤尚[3]、菅谷渚[5,6]、井上顕[5]、吉田栄二[5]、谷井久志[7]、岡崎祐士[7,8]、加藤進昌[1]、貝谷久宣[5]、佐々木司[4]

[1]東京大院・精神医学、[2]NTT東日本関東病院精神神経科、[3]東京大院・睡眠障害解析、[4]東京大学保健センター、[5]医療法人和楽会、[6]早稲田大学人間科学部、[7]三重大院・精神医学、[8]都立松沢病院

【目的】パニック障害ではうつ病や季節性感情障害（Seasonal Affective Disorder, SAD）などの気分障害が高率に合併することが知られている。気分障害は、睡眠障害、日内変動などの睡眠 - 活動リズムとの関連が言われており、光療法や断眠療法といった体内リズムに働きかける治療法の効果が確認されている。また、パニック障害においても、概日リズムの乱れや後退がみられるとの報告がある。近年、体内時計関連遺伝子研究から、睡眠相後退症候群の危険因子として *Per3* 遺伝子、抑制因子として *Casein Kinase 1 epsilon* 遺伝子が、朝型・夜型の活動リズムに影響をあたえる要因として *CLOCK* 遺伝子の関与が報告されている。そこで今回我々は、時計関連遺伝子（*Per3*, *CK1 ε*, *CLOCK*）多型とパニック障害の関連について検討した。

【方法】対象はDSM-IVでパニック障害と診断された222人（男78人、女144人）と健常対照者387人（男144人、女243人）である。血液から抽出したDNAを用い、Per3 647Val/Gly、CK1 ε 408Ser/Asn、CLOCK 3111T/C多型について、TaqMan法により遺伝子型判定を行った。パニック障害群と健常対照群で、アリル頻度、遺伝子型頻度を比較し、χ^2 検定を行った。なお、本研究は東京大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を受け、被験者には研究内容についての口頭・文書による説明と書面による同意を得て行われた。

【結果と考察】Per3 647Val/Gly、CK1 ε 408Ser/Asn、CLOCK 3111T/C多型のアリル頻度および遺伝子型頻度は、両群間で有意な差を認めなかった。今回の解析では、時計関連遺伝子 *Per3*、*CK1 ε*、*CLOCK* とパニック障害との関連を示す証拠は得られなかった。

P1-B-068

パニック障害とセロトニン３Ａレセプター遺伝子多型の関連研究

佐藤亜沙美、安部千春、土山幸之助、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎

大分大学医学部精神神経医学教室

【目的】パニック障害は、セロトニン系の抗うつ薬が効果を示すことより、セロトニン系の伝達機能異常の可能性が指摘されている。またセロトニン３レセプターは、動物実験および臨床研究より不安との関連が指摘されている。本研究は、パニック障害とセロトニン３Ａレセプターの遺伝子多型との関連をみるものである。【対象と方法】対象は，大分大学附属病院精神科神経科に入院し，半構造化面接によりパニック障害（DSM-IV）と診断された患者である。またコントロールは健康正常人である。セロトニン３Ａレセプターの一塩基変異多型（C178T）は、PCRを用いて調べた。本研究は、大分大学医学部倫理委員会の承認のもと、被験者よりインフォームドコンセントを得た。【結果と考察】セロトニン３Ａレセプターの一塩基変異多型（C178T）の遺伝子型および表現型いずれも、パニック障害と健康正常人の間では、有意な差は認められなかった。セロトニン３Ａレセプターの一塩基変異多型は、パニック障害との関連は指示されなかった。

P1-B-069

音依存性恐怖条件付けはラット扁桃体における細胞増殖を亢進させる

森貴俊[1]、守屋孝洋[3]、宗謙次[2]、小澤寛樹[1]、篠原一之[2]

[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学、[2]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻生命医科学講座神経機能学分野、[3]東北大学大学院薬学研究科細胞情報薬学分野

[目的] 扁桃体には bromodeoxyuridine (BrdU) によって標識される増殖細胞が存在していることが知られているが、その生理学的役割について明らかではない。我々は、情動学習である音依存性恐怖条件付けが、ラット扁桃体における増殖細胞に与える影響を検討した。[方法] 6週齢の雄性ラットを用いた。第1日目に、条件刺激(音刺激：75dB、20秒)と無条件刺激(電気刺激：0.7mA、条件刺激の最後の1秒)を110秒間隔で5回与え、直後にBrdU 200mg/kgを腹腔内投与した。対照群には音刺激のみを提示した。第2日目に音提示によるすくみ行動を定量し、直後に灌流固定し、脳を摘出した。凍結脳薄切片（40 μm）をクライオスタットにより作成し、BrdU免疫組織染色を行った。側脳室下帯、海馬歯状回、中隔核、扁桃体(外側核＋外側基底核、中心核、内側基底核)におけるBrdU陽性細胞数を評価した。なお実験は長崎大学動物実験指針に従って行った。[結果・考察] 対照群と比較して、学習群において側脳室下帯、海馬歯状回、中隔核ではBrdU陽性細胞数に変化は見られなかった。扁桃体においては、外側核＋外側基底核および中心核ではBrdU陽性細胞数に変化は見られなかったが、内側基底核において学習群で有意な増加が認められた。以上より、情動記憶の形成には扁桃体内側基底核における細胞増殖が関与している可能性が示唆された。当日は、増殖した細胞のphenotypeについても報告を行う予定である。

P1-B-070

パニック障害とGhrelin遺伝子多型の関連研究

安部千春、佐藤亜沙美、土山幸之助、市岡宗悟、松下裕貴、田中悦弘、津留壽船、児玉健介、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎

大分大学医学部精神神経医学教室

【目的】Ghrelinは、強力な摂食促進作用をもつペプチドである。このペプチドは、胃から分泌され、成長ホルモン(GH)の分泌促進を視床下部で行っている。我々はすでにghrelinと不安の関連について不安動物モデルを用いて報告している（兼久、日本生物学的精神医学会、2005)。Ghrelinのラットの側脳室投与が、不安動物モデルである高架十字迷路・明暗箱・恐怖条件付け試験で不安を抑制することを示した。これらの結果は、脳内においてghrelinの機能を亢進させると,不安が減弱することを示唆している。本研究は、パニック障害とGhrelinの遺伝子多型との関連をみたものである。【対象と方法】対象は，大分大学附属病院精神科神経科を通院し，半構造化面接によりパニック障害（DSM-IV）と診断された患者である。またコントロールとして健康正常人を用いた。そしてghrelinの1塩基変異多型(SNP)についてPCRを用いて調べた。本研究は、大分大学医学部倫理委員会の承認のもと、被験者よりインフォームドコンセントを得ている。【結果と考察】Ghrelinの1塩基変異多型（SNP）の遺伝子型および表現型いずれも、パニック障害と健康正常人の間では、有意な差は認められなかった。Ghrelinの1塩基変異多型とパニック障害との関連は支持されなかった。

P1-B-071

社会不安とサブリミナル情動反応

角田智哉[1]、吉野相英[1]、高橋祥友[2]、
野村総一郎[1]

[1]防衛医科大学校精神科学講座、[2]防衛医科大学校研究センター行動科学研究部門

【目的】社会不安障害では対人関係場面において不合理な恐怖・不安を感じるが、その原因のひとつとして表情に対する無意識的・潜在的な情動反応が推定される。表情に対する無意識的な情動反応により対人恐怖が惹起されるという仮説を検証するために、知覚したことに気付かないサブリミナル表情刺激に対する情動反応を皮膚伝導反応（SCR）を用いて測定した。【方法】健常被験者125名に自記式質問紙であるSocial Phobia Inventory (SPIN)を実施し、上位・下位得点者（高社会不安群・低社会不安群）のうち31名が研究に参加した。被験者からはインフォームド・コンセントを得た。バックワード・マスキング法を用いて恐怖表情と幸福表情を刺激として閾下呈示し、手指からSCRを測定した。各被験者の表情刺激に対するアウェアネスは強制二者選択課題によって客観的に評価した。得られたSCR振幅を対象群と刺激種による2元配置反復測定分散分析で検定した。【結果】恐怖表情に対するSCRは幸福表情のそれに比べて有意に高かった。さらに、高社会不安群のSCRは低社会不安群に比べて有意に高かった。高社会不安群の恐怖表情に対するSCRが特に高かったが、交互作用は有意ではなかった。【考察】社会不安の強いものでは表情のサブリミナル刺激に対する情動反応が強いことが示唆された。社会不安では恐怖表情に対する無意識的情動反応がより強いかどうかについては更なる検討を要す。

P1-B-072

パニック障害患者の治療前後の脳内fMRI変化

花田浩昭、穐吉條太郎、寺尾岳、藤原真帆

大分大学医学部精神神経医学教室

【目的】Gormanらが2000年に発表した、恐怖条件付けに関する仮説では、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークが、パニック障害の病態の中心と考えられている。本研究では、パニック障害患者の脳機能をfunctional MRI (fMRI)を用いて測定し、パニック障害患者の脳異常部位の特定を試みるとともに、パニック障害患者が治療を受け寛解すると脳機能においてどのような変化が起きるのかを明らかにする事を目的とした。【対象と方法】大分大学医学部附属病院を受診した外来患者でDSM-IV診断基準でパニック障害と診断された患者23人（寛解8人、非寛解15人）とコントロール17人にビデオ視覚刺激を与え、その時の脳機能をfMRIで測定した。ビデオ視覚刺激では、ビデオ作成した「幸福な顔」・「悲しみの顔」・「恐怖の顔」を順番にスクリーンに投射して被験者に呈示した。fMRIで撮影した脳画像は、spm99を用いて解析した。本研究は、大分大学医学部倫理委員会にて承認され、被験者からインフォームドコンセントを得ている。【結果、考察】解析した脳機能をパニック障害群とコントロール群で比較すると、「恐怖の顔」を呈示した時にコントロール群の右側で、後部帯状回、海馬傍回が有意に賦活化していた。非寛解群とコントロール群との比較においては、右側の海馬傍回において、コントロール群の方が有意に賦活化していた。「幸福な顔」を呈示した時に、寛解群とコントロール群の比較において右側の正中後頭回、楔部が寛解群の方が有意に賦活化していた。寛解群と非寛解群の比較においては、正中前頭回において非寛解群の方が有意に賦活化していた。これらの結果は、パニック障害では右側の帯状回が賦活化され、パニック発作の中核である扁桃体の活性を抑制する事が、パニック症状の改善に関与している可能性を示唆している。また海馬傍回も扁桃体の抑制に関与している可能性がある。

P1-B-073

パニック障害患者における認知課題施行時の前頭葉機能と重症度との関連：多チャンネルNIRSによる検討

西村幸香[1]、谷井久志[1]、梶木直美[1]、井上顕[1]、西田淳志[1]、柿本拓也[2]、貝谷久宣[3]、岡崎祐士[1,4]

[1]三重大院・医・精神病態学、[2]三重大・医・医、[3]なごやメンタルクリニック、[4]東京都立松沢病院

【目的】パニック障害患者において、多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いて、認知課題遂行中の前頭葉の局所脳血液量変化を測定し、重症度との関連を検討することで、パニック障害の症状のうち、前頭葉機能と関連する因子を明らかにすることを目的とした。【方法】本研究は、三重大学医学部研究倫理委員会の承認を得ており、研究に対する十分な説明を行った上で、書面による同意を得て行っている。研究協力者は、DSM-IV診断基準を満たすパニック障害患者105名(男性32名・女性73名）である。52チャンネルNIRS装置（Hitachi ETG-4000）を用いて、認知課題である語流暢課題遂行中の前頭葉における酸素化ヘモグロビン濃度（[oxy-Hb]）変化量を計測した。解析では、内側前頭前野および左右外側前頭前野の3領域における課題遂行中の平均変化量を算出し、パニック障害重症度評価尺度（PDSS-J）得点との関連を、重回帰分析を用いて検討した。【結果】従属変数である[oxy-Hb]変化量の予測に有意に寄与した独立変数として、3領域すべてにおいて、うつ病の合併及び年齢の因子が選択された。重症度との関連については、左右外側前頭前野において、パニック発作時の不安や苦痛（項目2）が選択され、さらに、左外側前頭前野では、予期不安（項目3）についても選択された。【考察】先行研究では、健常者と比較して単極性うつ病において前頭葉の[oxy-Hb]変化量が小さく、また、健常群内の変動として年齢の影響が指摘されている。本研究では、パニック障害患者においても、前頭葉の脳血液量変化にうつ病と年齢の因子が影響していることが確認された。さらに、パニック発作に対する苦痛や予期不安因子の抽出については、発作に対する解釈において、前頭葉が重要な役割を担っていることが示唆された。

P1-B-074

多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーを用いたストループ課題遂行中の脳血液量変化の検討

柿本拓也[1]、西村幸香[2]、谷井久志[2]、梶木直美[2]、西田淳志[2]、井上顕[2]、貝谷久宣[3]、佐藤徳[4]、西川將巳[4]、熊野宏昭[4]、岡崎祐士[1,5]

[1]三重大・医・医、[2]三重大院・医・精神病態学、[3]なごやメンタルクリニック、[4]東大院・医・心身医学、[5]東京都立松沢病院

【目的】ストループ効果とは、色名とは異なる色の名前が書かれた文字の色名の呼称が、一致する場合より反応時間が遅れ、また、誤答も増加する現象である。NIRSを用いた先行研究では、左下前頭部において、色名一致条件よりも色名不一致条件の方が、賦活が高いことが示されている。本研究では、前頭前野全体をカバーできる多チャンネルNIRS装置を用いて、この再現性を確認し、また、反応時間との関連を検討した。【対象】対象は健常者20名（男性10名、女性10名）である。研究内容に関して十分説明を行い、書面にて研究参加の同意を得た上で実施した。被験者の平均年齢は25.4 ± 6.4歳であった。【方法】モニタに提示された色名のボタン押しによるストループ課題を施行し、その遂行中の酸素化ヘモグロビン[oxy-Hb]、脱酸素化ヘモグロビン[deoxy-Hb]、総ヘモグロビン[total-Hb]の変化量を、52チャンネルNIRS装置(Hitachi ETG-4000)を用いて測定した。Stroop課題については、記号、色名一致、色名不一致の3条件で行った。各刺激については呈示時間を1.5秒と固定し、反応時間を計測した。また、NIRS計測前に、うつ状態(Self-rating Depression Scale)や主観的な不安(State-Trait Anxiety Inventory)について質問紙記入を行い、関連を検討した。【成績】ストループ課題の成績については、色名不一致条件において、最も正答数が少なく、また、平均反応時間の遅延が見られ、ストループ干渉効果が確認された。[oxy-Hb]変化量については、複数のチャンネルで色名一致条件よりも色名不一致条件において賦活が高い傾向が認められた。色名不一致条件では、平均反応時間と[oxy-Hb]変化量の間に正の相関が認められ、平均反応時間が長いほど、賦活が高い傾向がみられた。【結論】以上の結果より、先行研究の再現性が確認された。また、反応時間との相関が認められたことから、本研究における前頭葉の賦活はストループ効果と関連することが示唆された。

P1-B-075

社会不安障害におけるｆＭＲＩ研究

藤原真帆、花田浩昭、寺尾岳、穐吉條太郎

大分大学医学部精神神経医学教室

【目的】Gormanらが2000年に発表した、恐怖条件付けに関する仮説では、扁桃体を中心とした恐怖ネットワークが、不安障害の病態の中心と考えられている。本研究では、社会不安障害患者の脳機能をfunctional MRI (fMRI)を用いて測定し、社会不安障害患者の脳異常部位の特定を試みるとともに、社会不安障害患者がフロボキサミン投与治療を受け寛解すると脳機能においてどのような変化が起きるのかを明らかにする事を目的とした。【対象と方法】大分大学医学部附属病院を受診した外来患者でDSM-IV診断基準で社会不安障害と診断された患者とコントロールである健康正常人にビデオ視覚刺激を与え、その時の脳機能をfMRIで測定した。ビデオ視覚刺激では、ビデオ作成した「幸福な顔」・「悲しみの顔」・「恐怖の顔」を順番にスクリーンに投射して被験者に呈示した。fMRIで撮影した脳画像は、spm99を用いて解析した。本研究は、大分大学医学部倫理委員会にて承認され、被験者からインフォームドコンセントを得ている。【結果、考察】解析した脳機能を社会不安障害群とコントロール群で比較すると、「恐怖の顔」を呈示した時に社会不安障害群で、前部帯状回、前頭葉が有意に賦活化していた。学会では、フロボキサミン投与前後のfMRIにおける脳機能変化について報告したい。

P1-B-076

解離性障害の局所脳血流

池田英二[1,2]、塩崎一昌[1]、杉山直也[1]、平安良雄[1]

[1]横浜市大・医・精神、[2]沼津中央病院

【目的】解離性障害は、「意識、記憶、同一性または環境の知覚」という機能の破たんを特徴とする精神障害であるが、その局所脳血流についてはよく知られていない。そこで今回、解離性障害患者において、easy Z-score Imaging System (eZIS) と3DSRTを用いて、Z値による局所脳血流を算出・検討したので報告する。【方法】症例は横浜市立大学付属病院神経科に入院した患者のうち、DSM-IVの診断基準で解離性障害と診断され、脳血流SPECTを施行された女性2例。明らかな脳波異常はなかった。入院時には軽度～中等度の抑うつ状態であった。トレーサーにはTc-99m-ECDを使用した。SPECT画像をeZISにてZ値画像に変換後、3DSRTにて各解剖学的領域の平均Z値を算出した。【成績】両側前頭葉にて血流低下が見られた反面、右側頭葉では血流増加がみられた。【結論】前頭葉の血流低下は抑うつ状態との関連も考えられるため、解離性障害では右側頭葉の血流増加が病態により強く関連している可能性がある。

P1-B-077

セロトニン2A受容体遺伝子多型とアルツハイマー型認知症発症との関連研究

植野秀男[1]、植木昭紀[1]、佐藤典子[1]、眞城英孝[1,2]、後藤恭子[1]、守田嘉男[1]

[1]兵庫医科大学精神科神経科学教室、[2]楓こころのホスピタル

【はじめに】セロトニン2A（5-HT2A）受容体は感情や情動、睡眠、食欲、体温調節、痛覚、ホルモン分泌、性行動など多彩な中枢神経機能の調節に関与している。5-HT2A受容体の102T/C多型やプロモーター領域に存在する-1438G/A多型と統合失調症、気分障害、摂食障害などの精神疾患との関連研究がなされている。本研究ではアルツハイマー型認知症（DAT）の発症と102T/C、-1438G/A、アポリポ蛋白E（ApoE）遺伝子の各多型との関連を検討した。【対象】兵庫医科大学病院精神科神経科で臨床的に診断したDAT患者128名、正常対照者（C）112名が対象である。兵庫医科大学倫理委員会の承認を受け、対象者および対象者がDATの場合は代諾者にも研究の趣旨を説明し自由意志に基づく文書による同意を得た。【方法】末梢静脈血を採取し、標準的な方法でゲノムDNAを抽出した。102T/C多型の解析はWarrenらの方法、-1438G/A多型はTerayamaらの方法、ApoE遺伝子多型はWenhamらの方法に従った。【結果】ApoE ε4アリルの出現頻度はDAT群32.4%、C群11.2%でありApoE ε4がDAT発症の強い危険因子であることを確認した（χ 2=30.970、P < 0.001）。DAT群の102T/C遺伝子型頻度はT/T 21.9%、T/C 46.9%、C/C 31.2%、C群ではT/T 34.8%、T/C 44.7%、C/C 20.5%と有意差を認めた（χ 2=6.264、p=0.0436）。ApoE ε4アリルを持つものを除外すると、DAT群ではT/T 24.6%、T/C 47.4%、C/C 28.0%、C群ではT/T 39.3%、T/C 37.1%、C/C 23.6%と有意差はなかった（χ 2=3.427、p=0.1803）。しかしApoE ε4アリルを持つDAT群ではT/T 19.7%、T/C 46.5%、C/C 33.8%、C群ではT/T 20%、T/C 72%、C/C 8%と有意差を認めた（χ 2=6.813、p=0.0332）。一方、-1438G/A多型は、102T/C多型と完全連鎖不均衡の関係にあり、-1438Aは102Tと-1438Gは102Cと連鎖していることを確認した。【考察】5-HT2A受容体の102T/C遺伝子多型頻度に関して、ApoE ε4アリルを有する場合C群に比べDAT群のC/Cの頻度が高く、DATの発症におけるApoE遺伝子の作用機序に5-HT2A受容体遺伝子が関与している可能性が考えられた。今後、さらに症例数を増やし検討する必要がある。

P1-B-078

BDNF遺伝子のVal66Met多型は健常成人における年齢に関連した大脳白質微細構造の変化に影響する

森健之[1,2,3]、大西隆[1,2]、根本清貴[1,2]、守口善也[1,3]、功刀浩[2]、斉藤治[4]、橋本亮太[2,5,6]、松田博史[1,3]

[1]国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部、[2]国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第三部、[3]埼玉医科大学病院 核医学診療科、[4]国立精神・神経センター武蔵病院 精神科、[5]大阪大学医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]大阪大学医学系研究科精神医学教室

BDNF(brain-derived neurotrophic factor)は、海馬の可塑性に重要な因子であるとともに、神経細胞保護作用を示すとされている。BDNFのVal66Met遺伝子多型は、神経細胞における神経活動依存性のBDNF分泌に対する影響を介して、ヒトのエピソード記憶の個体差に影響すると報告されている。この多型と脳形態との関連については、Met-carrier群においてVal/Val群に比較して海馬および前頭前野皮質の体積が小さいことが欧米人のサンプルで示されているが、日本人においてはではそのような差異は認められず、背外側前頭前野皮質の体積がMet-carrierにおいて有意な年齢との負の相関を呈することが示された(Nemoto et al. 2006)。今回我々は、拡散テンソルMRI(DTI)を用いて、大脳白質の微細構造にVal66Met多型が与える影響を検討した。精神・神経疾患や脳障害の既往のない152名の日本人健常者（Val/Val群48名、Met-carrier群104名）を対象とし、DTIより拡散異方性の指標であるFractional Anisotropy(FA)を計算し、空間的標準化の上、voxel by voxelで解析を行った。なお、両群間でApoE4アリルの頻度に有意差はなかった。結果、Met-carrierおよび Val/Valの2群間の比較では、左頭頂葉白質の一部にMet-carrier群で有意なFA値の低下を認めた。次に年齢との関連を検討すると、Val/Val群では、右頭頂葉白質の一部において、Met-carrier群では、前頭葉白質および側頭葉白質を含む広範な白質部位において、年齢とFA値の間に有意な負の相関を認めた。すなわち、年齢とFA値の間の負の相関は、Met-carrier群において、Val/Val群に比較してより顕著であった。BDNF Val66Met多型は、白質微細構造及び、その年齢依存性の変化に影響することが示された。これらの結果はVal66Met多型が灰白質だけでなく白質微細構造に影響することを示唆している。

P1-B-079

アルツハイマー病に伴う不安と局所脳内糖代謝について

橋本博史[1]、DAVID SULTZER[2]、河邉譲治[3]、甲斐利弘[4]、秋山尚徳[1]、片岡浩平[1]、東山滋明[5]、井上幸紀[1]、塩見進[3]、切池信夫[1]

[1]大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学、[2]カリフォルニア大学ロサンゼルス校　精神生物行動科学科、[3]大阪市立大学大学院医学研究科核医学、[4]大阪市立総合医療センター精神神経科、[5]大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学

【目的】 アルツハイマー型認知症 (DAT) 患者において、不安症状はしばしばみられ、介護者に多大な負担をもたらすため、臨床上重要である。これまでの神経画像研究で扁桃体や大脳辺縁系など側頭葉内側部が不安障害の病態生理に関連していることが示唆されている。今回、我々はDAT患者の不安症状と局所脳内糖代謝の関連性について検討した。

【方　法】対　象　はNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke -Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) でprobable Alzheimer's Diseaseと診断された41名である。安静時に[^{18}F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET検査を施行し、局所脳内糖代謝を測定した。不安症状の評価はNeuropsychiatric Inventory (NPI) の不安項目を用いて行った。統計学的脳画像解析ソフトStatistical Parametric Mapping (SPM)2を用いて、DAT患者脳内局所脳代謝と不安スコアの相関について検討した。さらに、ROI法を用いて不安を認める群と認めない群の2群間の局所脳代謝を比較した。認知機能の評価はMini Mental State Examination (MMSE) を用いておこなった。

【結果】NPIの不安項目のスコア（頻度×重症度）と安静時の両側前部海馬傍回、嗅内皮質および左側上側頭回、島における糖代謝の間に有意に負の相関を認めた。これらの負の相関はMMSEの値で調整するためにANCOVAを用いても有意であった。NPIの不快/抑うつ項目のスコアで補正したところ、不安スコアが高いほど右側の海馬傍回、嗅内皮質における代謝が低下している傾向がみられた。一方、不安スコアと脳内糖代謝の間に正の相関はみられなかった。これらの結果はROI法を用いたものと同様であった。

【結論】今回の結果から、DAT患者における不安症状の発現に、両側側頭葉内側部の糖代謝の低下が関連している可能性が示唆された。また、側頭葉・大脳辺縁系における機能障害が疾患に関わらず、不安症状と関連していると考えられた。

P1-B-080

e-ZISを用いたアルツハイマー型認知症患者の前頭前野血流低下とうつ症状の関連についての検討

秋山尚徳[1]、橋本博史[1]、河辺譲治[2]、東山滋明[3]、甲斐利弘[4]、片岡浩平[1]、井上幸紀[1]、切池信夫[1]

[1]大阪市立大学大学院医学研究科神経精神医学、[2]大阪市立大学大学院医学研究科核医学、[3]大阪市立大学大学院医学研究科放射線医学、[4]大阪市総合医療センター精神神経科

【目的】近年の神経画像研究により、うつ病者では前頭前野や前部帯状回における脳血流低下がみられることが報告されている。アルツハイマー型認知症（DAT）では、しばしばうつ状態を合併することが知られているが、認知障害のため、うつ症状の評価が困難になる場合も多い。DATのうつ状態の生物学的基盤は明らかではない、客観的な指標があれば臨床上有用である。今回、DATと診断された症例に対し、SPECT検査およびNeuropsychiatric Inventory (NPI) を施行し、統計学的脳画像解析ソフト (easy z-score imaging system : e-ZIS) を用いて、前頭前野、前部帯状回の血流低下とうつ症状の関連について検討した。

【方法】対象はDSM-IVにてDATと診断され、抗うつ薬を服用していない20例である。SPECT検査はTc-99m - ethyl cysteinate dimmer（Tc-99m-ECD）740 MBqを安静時に静注し、投与直後より大視野ガンマカメラにて2分間の経時的収集を行い、投与ほぼ30分後より3検出器型SPECT装置東芝社製GCA9300HGにて画像収集を行った。定量画像データをPCに転送し、3DSSPにて後部帯状回・楔前部における血流低下の存在を確認した。DAT患者のうつ症状の評価についてはNPIの不快／うつ項目を用いておこなった。NPIにより、うつ症状が合併するとされた群（D+群 : n=10: 平均年齢70.9 ± 9.1歳）とうつ症状の合併がないとされた群（D-群 : n=10: 平均年齢74.8 ± 3.8歳）の2群に分類した。DAT患者の脳血流低下の程度については、e-ZISによって解析した脳画像上の左・右前頭前野、左・右前部帯状回の4カ所のそれぞれにおいて、健常高齢者と比較してz値が5 SD以上の血流低下を示す部位を認める場合は2点、2 ～ 5 SDの低下を示す場合は1点、2 SD未満の血流低下は0点とし、4カ所の点数の合計点を全例において求め、これを両群間で比較した。

【結果】D+群の合計点は最小値0、最大値5、平均2.90点であり、D-群の最小値0、最大値4、平均1.30点と比較して有意に高値を示した($P < 0.05$)。(Mann-WhitneyのU検定)

【考察】今回の結果から、DAT患者におけるうつ症状の発現に、前頭前野、前部帯状回の血流の低下が関連している可能性が示唆された。

P1-B-081

一般高齢者の老化に関する長期縦断疫学研究－海馬前角萎縮と知的機能の経時変化－

國武裕[1]、山田茂人[2]、立石哲也[2]、渡邊至[2]

[1]肥前精神医療センター、[2]佐賀大学医学部精神医学講座

伊万里市K町では15年前より、認知症予防のための地域の取り組みとして、一般住民に対して、MMSE、かなひろいテスト、及びMRIによる脳検診が行われてきた。今回、新たにMMSE及び頭部MRI撮像を10年後に施行し、海馬の萎縮と知的機能の変化について検討を行った。【方法】10～15年前に、MMSEと頭部MRIを撮像した一般住民のうち文書で研究の参加に同意した50名（男性13名;女性37名）についてMMSE、時計描画テスト、clinical depression rating(CDR)、Frontal assessment battery(FAB)を行った。頭部MRIはJobstら（1994）の方法に従い、OMラインから20度傾斜した側頭葉水平断を厚さ5mm幅のスライスで撮像し、左右の側脳室下角幅の最大値を測定し、海馬前角の萎縮の程度を評価した。【結果】MMSEは1994年（time A）の測定が26.3±3.2点で、2005年（time B）は25.2±4.1点で1.1点減少したが有意差はなかった。time Aでは左右のTWと知的機能検査に相関はなかった。Time Bでは左TWとMMSE（r＝－.376、P＝.003）、BDI（r＝.375、P=.007）、FAB(r＝－.293、P=.04)に有意な相関があった。右TWと知的機能検査は相関がなかった。左TWの経時変化量はMMSEの経時変化量（r＝－.468、P＝.0031）、time BのMMSE（r＝－.454、P=.004）、FAB(r＝－.49、P=.002)、BDI（r＝.414、P=.009）と有意な相関があった。【考察】MMSE得点は10年間で平均1.1点しか低下していなかった。これはMMSEを数回経験した被験者が多く、学習効果によるものかもしれない。側脳室下角幅と知的機能との関連は70歳台（time A）では認められず、80歳台（time B）で認められたことは、この時期に脳の萎縮に対して脳機能低下が顕在化してくることが示唆される。Time Bにおいて側脳室下角幅と知的機能との関連は左側でのみ認められ、知的機能に関して左側海馬の重要性が示唆された。BDI得点もtime Bにおいて側脳室下角幅と正の相関が認められ、高齢者のうつ傾向と左側海馬の萎縮との関連が示唆された。脳形態と知的機能の評価に側脳室下角幅の測定が有用であることが示唆された。

P1-B-082

セロトニン１Ｂ受容体と覚醒剤依存症の関連解析

岸本真希子[1]、氏家寛[1,2]、田中有史[1]、大谷恭平[1]、森尾亜希子[1]、岡久裕子[1]、小高辰也[1]、原野睦生[2]、稲田俊也[2]、山田光彦[2]、小宮山徳太郎[2]、堀達[2]、関根吉統[2]、岩田仲生[2]、曽良一郎[2]、伊豫雅臣[2]、尾崎紀夫[2]、黒田重利[1]

[1]岡山大院・医歯薬・精神神経病態、[2]JGIDA(Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse)

【はじめに】動物研究や遺伝研究からセロトニン１Ｂ受容体は、コカインやアルコールに対する反応への調整、制御に関与していることが示唆されてきた。セロトニン１Ｂ受容体ノックアウトマウスでは、攻撃性や衝動性が増し、アルコールやコカイン消費が増加する。また、ラットへセロトニン１Ｂアゴニストを投与することによりコカインの摂取が増加する。さらに、セロトニン１Ｂ受容体遺伝子のエキソン上の１SNPがアルコール依存症の反社会性行動と相関が認められている。これらから、セロトニン１Ｂ受容体は依存性薬物に対する反応性や脆弱性に関与していることが示唆される。しかしこれまでに覚醒剤依存症との相関研究は成されていない。今回我々はセロトニン１Ｂ受容体の、個人の覚醒剤依存の脆弱性への関与を検討するため、覚醒剤依存症患者群でセロトニン１Ｂ受容体遺伝子の３つのSNPを解析した。【対象と方法】234名の覚醒剤依存症と250名の健常者において解析を行った。セロトニン１Ｂ受容体遺伝子のうち、3’UTR領域のSNP（rs6297）と5’UTR領域のSNP（rs130058、rs1228814）の多型を選び、末梢白血球から抽出したDNAを用いPCR－RFLP法にて遺伝子型を同定した。また、臨床特性（初回使用の年齢、初回使用から精神病発現までの潜時、予後、自然再燃の有無、多剤乱用の有無）により２群に分け、遺伝子型分布を両対象者において比較した。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認を受け対象者全員から同意を書面で得た。【結果と考察】解析した３つのSNPにおいて、覚醒剤依存症との有意な関連は認められなかった。３つのSNP間は連鎖不平衡にあったため、ハプロタイプ解析を行ったが、有意な関連を認めなかった。臨床特性による遺伝子型分布の比較においても、有意差は検出されなかった。今回の結果からはセロトニン１Ｂ受容体遺伝子は覚醒剤依存症の発症に関与している可能性は否定的である。コカイン、アルコール、覚醒剤の依存の形成には薬理学的に相違もあり、今回の結果もこれらの相違が反映されたのかもしれない。

P1-B-083

NrCAM遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究

岡久祐子[1]、氏家寛[1,2]、田中有史[1]、大谷恭平[1]、森田幸孝[1]、岸本真希子[1]、森尾亜希子[1]、小高辰也[1]、稲田俊也[2]、原野睦生[2]、小宮山徳太郎[2]、堀達[2]、山田光彦[2]、関根吉統[2]、岩田仲生[2]、伊豫雅臣[2]、曽良一郎[2]、尾崎紀夫[2]、黒田重利[1]

[1]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室、[2]JGIDA (Japanese Genetic Initiative for Drug Abuse)

【はじめに】覚醒剤依存やそれに起因する精神病の発症には遺伝的な要因が関与していることが指摘されている。最近、石黒らはneuronal cell adhesion molecule(NrCAM)遺伝子の変異が、ヒトの物質依存症や薬物報酬の動物モデルにおいて薬物乱用の脆弱性に変化をもたらすと報告し、NrCAM遺伝子の3'側の特異的なハプロタイプが薬物乱用に関与していることを示した。そこで今回我々は、覚醒剤精神病患者を対象としてNrCAM遺伝子多型との関連を検討した。

【対象と方法】対象は230名の覚醒剤乱用者(うち依存症合併者211名、精神病合併者191名)と健常対照者248名である。NrCAM遺伝子多型のうち3'非翻訳領域の*1343c＞a (rs439587)、エクソン22上のAla716Ala (rs401433)、エクソン18上のAla520Pro (rs6958498)の3つの多型を解析した。遺伝子型の同定は、末梢白血球から抽出したDNAを用いてPCR-RFLP法にて行った。また、この多型と覚醒剤精神病の臨床上の特徴(初回使用の年齢、初回使用から精神病発現までの潜時、予後、自然再燃の有無、多剤乱用の有無)との関連を調べた。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認を受け対象者全員から同意を書面で得た。

【結果と考察】rs439587はハーディー・ワインベルグの法則を満たしていなかったため、rs401433とrs6958498について解析を行ったが、患者群と対照群とで有意差は認められなかった。また、この2つの多型は連鎖不平衡ではなかったためハプロタイプ解析は行わなかった。患者群において、臨床上の特徴とこれらの多型における関連も検討したが、いずれも有意な関連は認められなかった。今回の結果からは、NrCAM遺伝子の少なくとも3'側の遺伝子多型が覚醒剤精神病の発症脆弱性に関わっている可能性は低いと考えられた。

P1-B-084

物質依存症患者の遷延性退薬徴候時とその改善後の髄液中DBIの濃度変化

堀達[1]、小宮山徳太郎[2]、桂昌司[3]、大熊誠太郎[3]、兼本浩祐[4]

[1]国立精神・神経センター武蔵病院精神科、[2]飯田病院、[3]川崎医科大学薬理学教室、[4]愛知医科大学精神科学教室

【目的】遷延性退薬徴候は急性の退薬症状の終息後に現れる情動障害である。臨床的には、多動、易刺激、易怒的、不安、焦燥、抑うつ、衝動的などの症状が3～9ヶ月動揺し反復しながら現れる。DBI (diazepam binding inhibitor)は、内在性不安誘発物質として知られ、依存症動物モデルで退薬徴候発現後に脳内濃度が上昇することが報告されている。今回、アルコール依存症患者12名、感冒薬依存症患者1名の計13名で、遷延性退薬徴候の時期と遷延性退薬徴候がおおむね改善している時期の2点で、臨床症状評価尺度と髄液中DBI濃度の変化、デキサメサゾン抑制テスト(DST)の結果を評価し、特にDBIの変化率が遷延性退薬徴候の生物学的マーカーになり得る可能性を検討した。【対象と方法】研究協力に同意の得られた患者から、午後3時から3時30分の間に髄液を採取した。採取した髄液はマウスの抗体を用いELISA-sandwich法で測定した。遷延性退薬徴候の症状は、我々の考案した遷延性退薬徴候評価尺度を用いた。それは行動，感情，受療意欲，了解，自律神経症状の5アイテムに各4項目の合計20項目から成り、評価方法は直近の1週間について、各項目0点から4点までの5段階評価（80点満点）をした。また腰椎穿刺施行時とほぼ同時期にDST(デキサメサゾン抑制テスト)を行った。【結果】物質依存症患者の全例で髄液中のDBI濃度が遷延性退薬徴候時に高く（平均715.2ng/ml)、改善時に低下(平均562.7ng/ml)することを示した（$P < 0.001$)。DSTでは7名で遷延性退薬徴候時より改善時で抑制が強くなっていたが、6名で退薬徴候時の方が抑制は強くなっていたことから一定の傾向は認められなかった。遷延性退薬徴候改善時のDBI減少率と相関がみられたのは遷延性退薬徴候時とその改善後における臨床症状評価尺度の点数差、すなわち改善度数であった（$P < 0.05$)。【考察】内在性不安誘発物質のひとつであるDBIの髄液中濃度が遷延性退薬徴候の生物学的マーカーとなり得る可能性が示唆された。また、我々が対象としている患者では、遷延性退薬徴候が改善するのに約5ヶ月を要し、数ヶ月の治療プログラムでは髄液中DBI濃度の低下が十分ではない可能性が示唆された。

P1-B-085

覚醒剤精神病患者の脳形態異常 海馬・扁桃体体積の予備的検討

織壁里名[1]、山末英典[1]、石田竜二[2]、茂末論理子[2,3]、井上秀之[1]、高柳陽一郎[2,4]、伊澤良介[2]、糸川昌成[3]、鈴木道雄[4]、倉知正佳[4]、加藤進昌[1]、岡崎祐士[2]、小島卓也[5]、笠井清登[1]、須藤康彦[2]

[1]東京大院・医・臨床神経精神、[2]東京都立松沢病院、[3]東京都精神医学総合研究所、[4]富山大院・医・臨床神経精神、[5]日本大院・医・臨床神経精神

<背景>覚醒剤乱用に関連した幻覚妄想などの精神病状態は、明らかに発症に覚醒剤が関与した、ヒトにおける貴重な外因性精神病モデルとして注目されてきた。しかし、覚醒剤精神病の脳形態画像研究は少なく、覚醒剤乱用患者の海馬体積減少や、精神刺激剤として共通するコカイン乱用患者の扁桃体体積減少といった、欧米の先行研究が少数ある程度である。本研究は、覚醒剤精神病患者の海馬及び扁桃体体積を測定し、健常対照群と比較検討することを目的とした。<対象と方法>東京都立松沢病院に通院、入院中の覚醒剤精神病患者及び、年齢、性別、両親の社会経済状況尺度などをマッチさせた健常対照者のうち、書面で研究参加の意思が確認できた右利きの患者15名と健常対照者15名を対象にした。Philipsの1.5T MRI機器で撮像した1mm等方性ボクセルの3次元T1強調画像を、画像解析ソフト3D-slicerを用いて解析した。用手的解析で、海馬及び扁桃体の境界を定義し、体積を測定した。患者群では、BPRSなどによる精神症状及び依存度の評価、詳細な病歴と乱用歴の聴取を行った。<結果>診断の有無を被験者間要因、半球（左・右）と部位（海馬・扁桃体）を被験者内要因とした反復測定分散分析を行い、診断の有意な主効果を認めた（$p = 0.001$）。また、診断と半球との交互作用も有意に認められた（$p = 0.02$）。さらに下位検定を行い、いずれの脳部位でも患者群の体積が対照群に比べて有意に小さく、さらに体積減少は右半球でより顕著であることが示された。<考察>本研究結果は、欧米の覚醒剤精神病患者での海馬体積減少を報告する先行研究と一致し、さらに扁桃体体積が小さいことを見出した。今後はサンプル数を更に拡大し、頭蓋内容積での補正も導入して所見を確定していく予定である。

P1-B-086

野生マウスにおけるモルヒネ感受性系統差の遺伝子メカニズム

繁田悦宏[1,2]、笠井慎也[1]、高松幸雄[1]、韓文華[1]、萩野洋子[1]、西明紀[3]、小出剛[3]、城石俊彦[4]、綱島浩一[2]、加藤進昌[2]、池田和隆[1]

[1]東京都精神医学総合研究所、[2]東京大学大学院医学系研究科臨床神経精神医学、[3]国立遺伝学研究所マウス開発研究室、[4]国立遺伝学研究所哺乳動物遺伝研究室

【目的】モルヒネによる報酬効果や鎮痛効果では、μオピオイド受容体(MOP)が中心的な役割を果たす。我々は、MOP遺伝子非翻訳領域の差違がモルヒネ感受性の違いを引き起こすことを報告してきた。そこで本研究では、野生マウスの各系統における、MOP遺伝子エキソン領域遺伝子多型とモルヒネ感受性系統差を解析した。【方法】実験動物には、野生マウス由来10系統(BFM, BLG2, CAST, CHD, HMI, KJR, MSM, NJL, PGN2, SWN)、愛玩用マウス1系統（JF1）、実験用マウス1系統（B6）の計12系統を用いた。遺伝子多型解析には、シーケンス法を用いた。モルヒネ感受性試験では、モルヒネ（10mg/kg）、もしくは生理食塩水をマウス腹腔内注射し、10分以上経過した後、オープンフィールド試験により総運動量（活動性の指標）と中心滞在時間（不安の指標）を3分間測定した。続けて、ホットプレート試験、テールフリック試験の順で反応潜時を測定した。統計学的評価には分散分析法を用いた。【結果】野生マウス由来系統の多くで、MOP遺伝子エキソン領域に100ヶ所以上の塩基配列差異を認めた。またHMI系統では、アミノ酸置換を起こす塩基配列差異が存在した。オープンフィールド試験の総運動量では、系統差が有意傾向（P=0.068）、モルヒネ効果が有意（$P < 0.0001$）で、交互作用は無かった（P=0.16）。中心滞在時間では、系統差が有意（$P < 0.0001$）、モルヒネ効果は無く（P=0.95）、交互作用も無かった（P=0.67）。ホットプレート試験では、系統差が有意（$P < 0.0001$）、モルヒネ効果も有意（$P < 0.0001$）、交互作用も有意（$P < 0.0001$）であった。テールフリック試験では、系統差が有意（$P < 0.0001$）、モルヒネ効果も有意（$P < 0.0001$）、交互作用は無かった（P=0.57）。【結論】MOP遺伝子非翻訳領域の塩基配列とモルヒネ感受性は、野生マウス由来系統ごとに多様であった。これらの相関解析は、モルヒネ感受性系統差の遺伝子メカニズムの解明に繋がると期待できる。

P1-B-087

覚せい剤投与におけるドパミン神経障害に対するmithramycinの効果

萩原裕子[1]、伊豫雅臣[1]、橋本謙二[2]

[1]千葉大院・医・精神医学、[2]千葉大学社会精神保健教育研究センター・病態解析研究部門

【はじめに】近年、覚せい剤（我が国ではメタンフェタミン：MAP）の乱用が若年層にも広がり、大きな社会問題になってきている。MAPを使用すると様々な精神状態が観察され、また最近のPET研究により、MAPの長期使用で脳内ドパミン神経系が長期にわたり傷害されることが報告されている。しかしながら現在のところ、これらの傷害を治療する薬剤はない。本研究ではMAP投与における脳内ドパミン神経系の傷害に及ぼす抗生物質Mithramycinの効果について検討した。【方法】Balb/C雄性マウス7週齢にMAP (3 mg/kg × 3, 3 − hr interval)を投与し、MAP誘発性ドパミン神経系神経障害モデルとした。溶媒あるいはMithramycin (75, 150, 300 μg/kg, IP)を投与し、30分後にMAP (3 mg/kg × 3, SC)を3時間ごとに3回投与した。MAP投与による体温上昇に及ぼすMithramycinの作用を調べるために、直腸温を経時的に測定した。MAP投与3日後、脳を摘出し線条体におけるドパミン(DA)およびその代謝物（DOPAC）の含量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。さらに、ドパミントランスポーター(DAT)の免疫組織化学を行った。【結果】Mithramycinの前投与は、MAP投与による体温上昇を有意に抑制した。またMithramycinの前投与は、MAP投与によるマウス線条体におけるDAおよびDOPACの減少を用量依存的に抑制した。さらに、Mithramycinの前投与はMAP投与によるマウス脳内DAT密度の低下を有意に抑制した。【結論】以上の結果より、MithramycinはMAP投与におけるマウス脳内ドパミン神経の傷害を抑制することが判った。

P1-B-088

Characterization of seizure-prone phenotype in Pten mutant mice

SHIORI OGAWA[1,2], Chang-Hyuk Kwon[3], Luis F. Parada[3], Norio Ozaki [2], Christopher Sinton[1]

[1]Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, [2]Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [3]Center for Developmental Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Here, the electrophysiological and behavioral characteristics of Pten (i.e., Phosphatase and Tensin homolog deleted on Chromosome 10) mutant mice were compared with their wild-type littermates. Pten is important for controlling neuronal cell size and number in the central nervous system, and in these knockout mice, Pten was deleted in limited neuronal populations in the cerebral cortex and hippocampus. Since the mutant animals have shown macrocephaly and a seizure-prone phenotype together with robust social interaction deficits and an anxiety phenotype, they can be considered a potentially useful mouse model for human autism. In this study we investigated the putative role of Pten in these behavioral abnormalities and spontaneous seizures. Baseline locomotor activity level was measured in an open-field apparatus, followed by a screening for altered activity rhythms in the wheel-running paradigm. The mice were then chronically implanted with a standard electrode array for recording of electroencephalogram (EEG) and electromyogram (EMG) signals. After a 2 week post-surgical recovery and adaptation period, EEG/EMG signals were recorded for 6 consecutive 24 hour periods. During this time, the sensitivity of the mice to induced seizures was also tested using sound and tactile stimuli. Subsequently, phenotypical changes caused by abnormal neuronal development were investigated in EEG/EMG recordings performed at three different ages (18, 25 and 33 weeks) to analyze age-related changes in paroxymal patterns. These mutant mice provide data relating to the involvement of Pten in cortical hyperexcitability and aid in the understanding of the mechanisms of seizure formation.

P1-B-089

てんかんミュータントELマウス海馬における神経細胞死過程と細胞新生過程の共存

村島善也、鈴木二郎、吉井光信

東京都精神医学総合研究所

【目的】発作履歴を繰り返したELでは海馬CA1に強いDNA断片化が検出されるが、細胞脱落は認められていない。神経細胞死を制御するBcl-2 Familyは、抑制因子であるBcl-2と誘発因子であるBaxの相対比によって、その神経細胞の運命が決められる。一方、神経栄養因子は、神経可塑性にも大きな役割を演じている。神経栄養因子が海馬における細胞新生をも促し、神経細胞死因子と共に、ELマウスにおける、てんかん原性確立に及ぼす影響を明らかにするのが本研究の目的である。

【材料・方法】週1度の発作誘発刺激を生後5週齢より与え続けたELの海馬を用いる。発達の影響を調べるため、5, 8, 10, 12, 15, 19, 28週齢の雄マウスを用い10% homogenateを作成した。細胞死誘発因子のマーカー検索として、Anti-Baxを用い、細胞死阻害因子のマーカー検索として、Anti- Bcl-2を用いた。また、細胞新生を裏付けるcell cycle reentry(CCR)検索のために、Anti-Cyclin A, B, D, E及びCyclin dependent kinase(CD K)-1, 2, 4を用いた。Western blottingの手法により各因子を半定量解析した。

【結果】ELでは、Bax, Bcl-2の発現は週齢に伴い、強くなってゆき、特に頻繁に発作を起こすようになってからはまず、Baxの上昇が先行し、続いてBcl-2も上昇を認めた。一方、Cyclin/CDKの対応する組み合わせは、てんかん原性確立過程に対応して、対照のDDYと比べ、著しく増大していた。

【結論・考察】DNA断片化が起きても、Bcl-2量が、Bax量を上回っていた為、神経細胞死を免れたものと思われる。また、Cell Cycleの各過程に関与するCyclin/CDK (G1-S: CyclinD/CDK4, G2-M: CyclinB/CDK1)の発現が明らかにされた。これら細胞新生因子の発現が神経細胞死因子と共に、ELマウスのてんかん原性に関与しており、異常可塑性の成立の重要な鍵になるものと思われる。

P1-B-090

カプグラ症候群の出現に伴い、SPECT所見に変化が見られたてんかん精神病の一例について

堀川英喜[1]、門司晃[1]、佐々木雅之[2]、鬼塚俊明[1]、仁田坂洋子[1]、前川敏彦[1]、平野羊嗣[1]、平野昭吾[1]、橋岡禎征[1]、加藤隆弘[1]、吉田一郎[1]、神庭重信[1]

[1]九州大学大学院医学研究院精神神経科学教室、[2]九州大学大学院医学研究院臨床放射線学教室

【はじめに】1923年カプグラは、「身近な人物がそっくりの偽者に入れ替わった。」という妄想を記載した。今日では、それはカプグラ症候群として知られており、妄想性人物誤認症候群の一つとされている。今回我々は、カプグラ症候群の出現に伴い、SPECT所見に変化が見られたてんかん精神病の1例を経験したので報告する。【事例提示】41歳女性。右利き。既往歴・家族歴とも特記事項なし。7歳初発の局在関連性てんかん。発作型は複雑部分発作で二次性全般化発作。発作は難治性であり、適切な抗てんかん薬治療を長期間行った後でも、発作は週に数回起きていた。38歳時の脳波所見では基礎律動が9 Hzで右前頭部・側頭部からの突発波が認められた。頭部MRIでは、特に右側頭葉に著明な右大脳半球萎縮及び右側頭下部にosteomaを認めた。39歳時「自分の家族が偽者に入れ替わった。」というカプグラ症候群が初めて出現した。この症状は発作そのものとは無関係に出現したが、患者は他人との接触を避けるようになり、次第に自閉的生活を送るようになった。40歳時に精神病症状治療目的で当科入院となった。入院時点での頭部MRIは精神病症状出現前の所見と変化がなかった。脳波では突発波は認められなかったが、基礎律動が両側びまん性に徐波化していた。HMPAO-SPECTでは、精神病症状出現前と比較すると右大脳半球全体の血流低下所見がより著明になっていた。risperidone 3 mg/日およびpropericiazine 50 mg/日による治療にて、カプグラ症候群を含む精神病症状は軽快した。【まとめ】本症例では長期間難治性であったてんかん患者にカプグラ症候群を含む精神病症状が出現し、その症状出現の前後でSPECTの所見に変化を認めた。カプグラ症候群が出現したてんかん精神病患者のSPECT所見に関する報告は、我々の知る限りこれまでに例がない。発表当日は本症例の病歴の詳細な報告とともに、てんかん患者におけるカプグラ症候群を含めた精神病症状・SPECT所見の変化・および局在機能障害の関連について若干の考察を加えたい。

P1-B-091

雌性ラットのメラトニンと *Per2* に及ぼす estrogen の影響

梅田奈苗、平野均

山口大学・保健管理センター

【目的】雌性動物では性周期に伴って概日リズムの周期の長さや位相、スプリッティングの起こりやすさに変動がみられ、また、生物時計の中枢である SCN においては estrogen 受容体が発現していることが報告されている。これらのことから estrogen の変動は生物時計のリズム形成や同調能力に影響を与えている可能性が推測される。そこで我々はメラトニンと時計遺伝子に対する estrogen の影響を調べた。

【方法】雌性ラットの両側卵巣を摘除し、cholesterol (OVX 群) または 17 β-estradiol 0.05mg (low 群) と 0.25mg (high 群) を含有する pellet を皮下に埋入した。これら pellet によって血清 estradiol 濃度は、21 日間に亘って diestrus および proestrus のレベルに維持される。術後 21 日目の CT14 に 60 分間 250lx で光照射を行なった。*In situ* hybridization を行い脳内 mRNA 量の発現量を定量するとともに、RIA により血中メラトニン量を測定した。

【成績】メラトニン量は光照射前では OVX、low、high の順に高かった。光照射後には OVX でメラトニン量が低下し、その量には各群で差がなかった。SCN における光照射前の *Per1* および *c-fos* の mRNA 量には estrogen 濃度による差はなく、光照射後に誘導された mRNA 量にも estrogen による差はなかった。*Per2* は光照射前に OVX、low、high の順に高くなっていた。光照射前後は low、high で発現が増加し、各群での発現量に差はなかった。

【結論】*Per1* および *c-fos* の結果から、SCN における光感受性は estrogen の影響を受けないことが考えられた。estrogen の低下によって増加したメラトニンは光により抑制されることがわかった。また、estrogen 濃度が低くなると夜間のメラトニン分泌が高くなる傾向がみられ、*Per2* の発現の位相が後退する可能性が考えられた。

P1-B-092

周期性四肢運動障害の 1 例に対し、クロナゼパムが行動量パターンに及ぼした影響

中島亨、大野孝浩、池田暁史、田中伸一郎、鬼頭伸輔、山寺博史、古賀良彦

杏林大学医学部精神神経科学教室

32 歳の周期性四肢運動障害の男性にクロナゼパムを使用した際の行動量変化を行動ロガーを用い、投与前の 2 週間と投与後の 2 週間の計 4 週間の経過を観察した。データ収集については、1 分毎に加速度を測定し、連続した 10 分間の加速度が 500 mG になる点を判別点として非活動期（睡眠期）と活動期（覚醒期）を視察も交えて判別し、活動期および非活動期のデータそれぞれについて 0 mG から 500 mG まで 10 mG 毎に各加速度の出現頻度を求めてヒストグラムを 1 活動期、1 非活動期ごとに作成し、前半の 14 日間と後半の 14 日間のデータをそれぞれ独立したものと考えて統計解析を行った。分散分析の結果、クロナゼパム投与時には、投与前後の期間と層別加速度の主効果の間に交互作用が認められ、投与開始後には投与前に比較して非活動期の行動量 0 mG の増加、行動量 10 − 30 mG の減少が有意に認められ、非活動期の行動量の減少が認められた。また、活動期にも投与前後の期間と層別加速度の主効果の間に交互作用が認められ、投与開始後には投与前に比較して、150 mG 前後の加速度における頻度の減少および 300 − 350 mG の高加速度域の頻度の増加が認められた。投与前後において症例は眠気の軽減を述べていることから、これらの変化は眠気症状の改善に関係し、クロナゼパムの夜間の四肢運動の抑制による睡眠状態の改善に伴って昼間の眠気が改善された可能性や、クロナゼパムの抗不安作用により行動量が増加した可能性などが考えられた。本報告では、従来生理学的また定量的な影響を評価することが困難であった睡眠関連薬物の翌日日中への影響について、行動ロガーを用いて明らかにすることが可能となったものと考える。

P1-B-093

Inhibitory neuron loss in the piriform cortex in a model of temporal lobe epilepsy

MASAYUKI KOBAYASHI[1], Shaoyun Chen[2], Noriaki Koshikawa[1]

[1]Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan, [2]Department of Anatomy, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Structures within the piriform cortex (PC) including the endopiriform nucleus (DEN) and pre-endopiriform nucleus (pEn) have been implicated to be involved in seizure genesis in models of temporal lobe epilepsy. We used stereological methods to examine the specificity and extent of neuron loss in the PC of pilocarpine-treated rats. Both 7d post-status epilepticus and epileptic rats showed significant neuron loss in the pEn/DEN, layer III of the intermediate PC, and layers II/III of the caudal PC. The numbers of parvalbumin (PV) - and cholecystokinin (CCK)-immunopositive neuron profiles significantly decreased, while somatostatin (SS)-immunopositive neuron profiles tended to decrease without statistical significance. A large decrease in the number of PV-immunopositive neuron profiles occurred in the pEN, adjoining parts of the DEN and deep layer III of the PC, portions of the DEN bordering the claustrum and agranular insular cortex, and layer III of the caudal PC. The regions with decreased numbers of PV-, CCK-, and SS-immunopositive neuron profiles overlapped with those where many Nissl-stained neuron loss and and degenerating cell bodies were detected. These results suggest that the decreases in the numbers of PV- and CCK-immunopositive neurons are related to neuron loss rather than to a low rate of synthesis of their peptides or proteins. The loss of PV- and CCK-immunopositive neuron profiles in the specific regions of the PC may contribute to recurrent spontaneous seizures.

P1-B-094

近赤外線スペクトロスコピーを用いた恐怖表情課題施行時の脳血流変化における男女差の解析

丸茂浩平[1]、滝沢龍[1]、川久保友紀[1]、加藤進昌[1]、鬼塚俊明[2]、笠井清登[1]

[1]東京大院・医・脳神経医学、[2]九州大院・医・精神病態医学

【目的】ヒトの表情認識に関しては前頭葉・辺縁系等の関与が各種機能画像検査で明らかになっているが、NIRSを用いた研究はこれまであまり行われていない。本研究ではNIRSを用いて表情課題施行時の前頭葉活動の動的特徴を捉え、性差、個人の心理指標や人格検査（STAI）との関連を検討した。

【方法】＜対象＞：健常成人20名（男10名、女10名）平均年齢=32.7歳、SD=8.8; 全例右利き。

＜方法＞：多チャンネルNIRS（HITACHI ETG-4000）1台を前側頭部に装着。52チャンネルから課題遂行に伴う酸素化ヘモグロビン濃度［oxy-Hb］と脱酸素化ヘモグロビン濃度［deoxy-Hb］の変化量を計測。

＜課題＞：被験者に画面を注視させ、提示された表情に対して性別を回答させた。pre task 30s, task 60s, post task 70sの計測期間において、pre task, post taskでは中立表情を提示、task中は恐怖表情を提示し、提示表情の変化に伴う［oxy-Hb］と［deoxy-Hb］の変化量を測定した。

＜解析＞：プログラムを用いたアーチファクト除去後の［oxy-Hb］変化の平均波形から経時的特徴を検討し、各個人指標との関連を統計解析した。

【結果】平均波形では男性は女性に比べて右側頭部で課題後期～課題終了後において［oxy-Hb］の有意な低下が見られた。STAIによる特性不安・状態不安得点やJARTによる推定知能指数と［oxy-Hb］変化との関連は一部のチャンネルのみに見られた。年齢と［oxy-Hb］変化とでは、右側頭部を中心に多くのチャンネルで負の相関を認めた。

【結論】NIRSは、ヒトの恐怖表情認識における前頭部活動の動的特徴を捉えるのに有用であることが示された。他の機能画像の知見と同様に、NIRS計測においても感情誘発課題施行時の脳活動において男女差が存在することが示された。

P1-B-095

成人が乳児の表情から情動を識別する際の前頭前野の活動

西谷正太、幸山敦子、篠原一之

長崎大院・医歯薬学・神経機能学

言葉を話せない乳児を対象にコミュニケーションを行うためには、乳児の表情から情動を識別することが必要である。これまでに顔の識別に関する脳部位は、紡垂状回顔領域などが知られている。しかし、相手の表情から情動を識別するためには、各個人間の顔識別というよりも、その情動に共感し、理解することが必要である。そこで、本研究では乳児の情動を表情から識別する際に前頭前野が関与しているかどうかを調べるために、NIRS（近赤外分光法）を用いて前頭前野の活動を測定した。実験は、右利きの男性（父親、父親でない男性）および女性（母親、母親でない女性）を対象に行った。被験者は、NIRSプローブを前頭前野（10-20法に従い、左:Fp1、右:Fp2）に装着後、1分間のベースラインの測定（閉眼）と共に、モニター上に提示された6種類の課題（色識別〔6択〕、モノ識別〔6択〕、成人性別識別〔2択〕、成人情動識別〔6択〕、乳児性別識別〔2択〕、乳児情動識別〔6択〕）をランダムに1分間ずつ行った。課題の回答方法は、右手によるゲーム用コントローラの操作とした。なお、本研究は長崎大学医学系倫理委員会の承認を受け、実験内容についての十分な説明を行い、書面による被験者の同意を得て行った。前頭前野におけるΔ oxyHb値を指標に課題遂行中の脳活動を解析した結果、成人性別識別、成人情動識別、乳児性別識別、乳児情動識別は、色識別やモノ識別よりもΔ oxyHb値が高まる傾向がみられ、また、被験者の性別や出産、育児経験の有無によって反応が異なることがわかった。色識別、モノ識別、乳児性別識別のΔ oxyHb値には性差が見られなかったが、成人性別識別、成人情動識別、乳児情動識別はΔ oxyHb値には有意な性差が見られた。特に乳児情動識別は、出産、育児経験の有無で女性を2群に分けて比較すると、母親は母親でない女性よりもΔ oxyHb値が有意に高かった。しかし、男性の場合は父親と父親でない男性を比較しても差は見られなかった。以上のことから、母親では乳児の情動を表情から識別する際に少なくとも前頭前野が関与していること、乳児の情動識別という行為は母親では特別な脳内メカニズムが働いていること、が示唆された。

P1-B-096

「簡易精神生理テスト」（UBOM4）とNIRSによる統合的精神機能評価の試み

後藤大介[1,2]、河野創一[2]、丹羽真一[1]、山本佳子[1]

[1]福島県立医科大学医学部神経精神医学講座、[2]いわき市立常磐病院神経科

「簡易精神生理テスト」（以下UBOM4）は、質的な症状記述に量的検証を加えて精神機能を評価する試みである。UBOM4は、A. 心拍数変動テスト、B. 物差し落としテスト、C. 筆記型乱数生成テスト、D. 樹木描画テストの4つのサブテストから構成され、客観的な精神機能評価ツールとして今後の普及が期待されている。また、NIRS（近赤外線スペクトロスコピィ）は主に大脳皮質の血液量変化を高い時間分解能で捉える新しい脳機能検査法として注目されている。上記2検査を組合せた統合的な評価法が考案されれば、客観的・計量的により詳しく精神症状を評価できるかもしれない。今回、UBOM4とNIRSを組み合わせ評価する機会が得られたため、報告したい。またUBOM4の今後の普及に向け、同テストによる検者間一致度検定も行ったので併せて報告したい。UBOM4とNIRSの結果を併せて評価する方法として、ほぼ同時期に施行された各々の検査結果の特徴的所見を照合する方法が検討されている。UBOM4のうち、前述のA、B、C（C:村上の式）について、健常者対照群における標準偏差を用いZスコア処理した結果及びその経時変化を調べた。併せて、語流暢性課題施行時のNIRSデータ（酸化ヘモグロビン変化量）について、その経時変化も合わせて調べてみた。結果は、精神症状が治まる伴い、UBOM4においてはZスコア上健常対照群の結果に収束する傾向が、NIRSでは課題負荷時の波形パターンがその立ち上がり波の大きさにおいて健常者のパターンに近づく傾向が認められられた。UBOM4施行における検者間一致度検定については、8人の検者が4人の被験者に対してUBOM4を施行し、サブテスト毎の結果について級内相関係数をSPSSにより算出したところ、物差し落としテストで0.7812、乱数生成課題では0.8715という信頼性が得られた。各データをZスコア化し検者毎に加算した場合の信頼性は0.8468であった。このことよりどの検者によっても同等の結果が得られる可能性が高いと考えられた。

P1-B-097

「キレる」尺度の質問紙の作成及びその有効性の検討

森口由佳子[1]、福井裕輝[2]、村井俊哉[2]、林拓二[2]、福山秀直[1]

[1]京都大院・医・高次脳機能総合研究センター、[2]京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻脳病態生理学講座

【背景】現在の日本社会においては依然、深刻な「キレる」子どもの問題行動に苦慮している。今回我々は、「キレる」の尺度としての質問紙の作成を行い、それを京都医療少年院に収容されている少年たちに応用し、その有効性を検討した。【方法】「キレる」の質問紙は、2002年12月から2003年2月に、関西および関東の一般青少年、計132名を対象に調査し、信頼性および妥当性を確認した。次に、2006年11月より、京都医療少年院に収容されている男性少年38名に対し、世界標準として使われているPCL-R(Psychopathy check list - revised)を用いて、これら少年たちのサイコパスの程度を評定した。また、「キレる」尺度の質問紙およびその他の質問紙調査（衝動性尺度、攻撃性尺度、道徳性尺度、共感性尺度、FrSBe(Frontal system behavior scale)）、神経心理学的検査（田中ビネー知能検査、BADS、Wisconsin Card Sorting Test、Iowa Gambling Task、Eye-Test）を施行した。【結果】「キレる」スコアの一般青少年の平均得点および標準偏差から評価を行ったところ、少年院に収容されている集団の得点は有意に高かった。この結果から、医療少年院の少年たちに「キレる」傾向があることが確認された。次に、「キレる」尺度の質問紙と、他の質問紙及び、神経心理検査との相関を調べた結果、衝動性尺度と攻撃性尺度との間に有意な相関が見られた。さらに、サイコパスの程度を示すPCL-Rのスコアと、上に述べたこれら様々な尺度と神経心理検査との相関を見た結果、「キレる」の質問紙にだけ有意な相関が見られた。【考察】これらの結果から「キレる」の質問紙が、少年院に収容されている少年たちの衝動性や攻撃性を測る質問紙として有効であることが示された。また、この質問紙がサイコパスの程度を評価することについても有用性があることが示唆された。今後、さらに被検者を増やすことで、「キレる」の質問紙の下位項目と様々な尺度との関連などについても検討していく予定である。

P1-B-098

postmortem immunoreactivity of RGS2 in suicide victims

HUXING CUI[1], Naoki Nishiguchi[1], Osamu Shirakawa[1], Masaya Yanagi[1], Masaaki Fuhutake[1], Kaoru Sakurai[3], Noboru Kitamura[4], Hideyuki Nushida[2], Yasuhiro Ueno[2], Yasusi Nagasaki[5], Kiyoshi Maeda[1]

[1]Department of Psychiatry and Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan, [2]Department of Legal Medicine, Kobe University Graduate school of Medicine, Kobe, Japan, [3]Division of Molecular Medicine and Medical Genetics, International Center for Medical Research and Treatment(ICMRT) Kobe University Graduate school of Medicine, [4]Kobe City General Hospital Psychology and neurology, [5]Medical Examiners office of Hyogo Prefecture

Objective: RGS family proteins are known to play a key role in G-protein mediated neuronal signal transduction, and are targeted for many therapeutic drugs. We previously reported that one member of this family, RGS2, is genetically associated with suicide. In this present study, we further investigated whether RGS2 protein immunoreactivity level was altered in the postmortem brains of the suicide victims.Method: Twenty postmortem brain samples of suicides and controls were used for western blot immunoquantification experiment. Both amygdala and prefrontal cortex (Brodmann Area 9) were selected for investigation. Preparation of brain tissue sample was performed according to previous description (Ono et al. 2002). The significant difference between the two groups was tested by Mann-Whitney U test. All level of significance was set at p=0.05.Result: Comparing with the control group, the RGS2 immunoreactivity was significantly increased in both amygdala and prefrontal cortex (Brodmann Area9) of postmortem brain of suicide victims ($p<0.05$). All levels of RGS2 immnoreactivity were normalized to the level of beta-actin.Conclusion: We reported that RGS2 is genetically associated with suicide. In the present study, we found that RGS2 immunoreactivity was significantly increased in both amygdala and BA9 of postmortem brain of suicide victims compared with the control group. These results support the association of RGS2 gene with suicide and suggest that a functional alteration caused by RGS2 gene occurs in suicide victims.Reference: Ono H, et al: Mol Psychiatry (2002) 7, 1127-1132

P1-B-099

三重県における自殺と環境の関連についての検討

井上顕[1,2,3]、谷井久志[1]、阿部俊太郎[4]、那谷雅之[3]、朝日林太郎[3]、瀧田麻衣子[3]、西村房枝[5]、木村友伎子[5]、西村幸香[1]、西田淳志[1]、梶木直美[1]、横山知加[1]、貝谷久宣[2]、岡崎祐士[6]、福永龍繁[7]

[1]三重大学大学院医学系研究科神経感覚医学講座精神病態学分野、[2]医療法人和楽会、[3]三重大学大学院医学系研究科環境社会医学講座法医法科学分野、[4]東京慈恵会医科大学法医学講座、[5]金沢大学大学院医学系研究科環境医科学専攻環境社会医学大講座環境生体分子応答学講座、[6]東京都立松沢病院、[7]東京都監察医務院

[緒言] 本邦では，1998年以降平均年間自殺者数が30000人を超え，急増していることが大きな社会問題のひとつとなっている．自殺増加においては，様々な要因があると考えられている．しかし，自殺要因を明確にし自殺予防に効果を示したという報告はほとんどみられないのが現状である．近年行われている本邦の自殺研究において自殺背景や自殺手段など疫学的側面から着目した検討は行われつつあるが，環境や気候など生物学的側面からアプローチし，自殺予防に対策を示した有意なる報告はあまり聞かない．我々は，三重県における自殺の1996～2002年(以下7年間と称す)の年次的推移をまとめ，環境・気候などとの関連について検討したので報告をする．

[対象及び方法] 7年間に三重県内で発生したすべての自殺例について，三重県警察本部刑事部捜査第一課の協力を得，年齢，性別等について検討した．環境・気候については三重県津気象台の協力を得，7年間の三重県の県庁所在地である津市の年間平均気圧，気温，湿度，降水量，日照時間を用いて自殺率との相関を検討した．統計学的解析は回帰分析を用いた．

[結果] 7年間の三重県における自殺者数の合計は2948人，男女比は約2：1で，最も自殺者数が多い年は1998年の501人であった．年代別自殺者数は男性50歳代，女性70歳代が最多であった．自殺背景は総数において精神科疾患が最多であった．39歳以下の群では男女共精神科疾患が最も多く，40~64歳の群では男性において経済的理由が他の年齢群と比較して多かった．65歳以上の群では男女共身体疾患による病苦が最も多かった．自殺率と年間平均気圧，気温，湿度，降水量，日照時間の相関において，男性ではその全ての要因に有意な相関をしていなかったが，女性では平均気温においてR＝0.79，P=0.03，平均日照時間においてR＝0.84，P=0.02と有意に相関した．

[考察] 本研究結果より，女性における自殺率と年間平均気温，日照時間に関連のある可能性を示唆した．また，本研究を自殺防止の基礎資料としても活用したいと考えている．

P1-B-100

Lipopolysaccharide down-regulates a glutamine transporter in cultured rat neocortical astrocytes

SATOMI KIMURA, MASATO OGURA, CHIE ONISHI, HIDEO TANIURA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA

Lab. Mol. Pharmacol., Kanazawa Univ. Grad. Sch. Nat. Sci. Tech., Kanazawa, Ishikawa Japan

In the mammalian central nervous system, the excitatory amino acid neurotransmitter glutamate is supposed to be recycled through the glutamine (Gln)/glutamate cycle that involves different transporters including excitatory amino acid transporters, vesicular glutamate transporters and Gln transporter (GlnT) belonging to the system A transporter family. In addition to this prevailing scheme, we have previously shown the possible functional expression of GlnT by cultured rat neocortical astrocytes. In this study, we have attempted to assess the effect of lipopolysaccharide (LPS), which is one of bacterial endotoxins often used for stimulation of microglia as well as astrocytes, on GlnT expressed in cultured neocortical astrocytes. Cultured astrocytes were exposed to LPS at different concentrations from 0.001 to 10 μg/mL for 24 h. The exposure to LPS significantly induced NO_2 accumulation in culture medium in a concentration-dependent manner. Semi-quantitative RT-PCR analysis revealed that the exposure to LPS at 10 μg/mL for 24 h significantly decreased expression of GlnT mRNA, but not that of other system A transporter ATA2 mRNA, in cultured astrocytes. Moreover, the exposure to LPS significantly decreased the accumulation of [^{3}H]Gln in a concentration-dependent manner, without significantly affecting cell viability. LPS significantly inhibited the promoter activity of GlnT in the astrocytic cell line C6 glioma cells as well as primary rat neocortical astrocytes in culture. These results suggest that activation by LPS would lead to down-regulation of the expression of GlnT responsible for the incorporation of extracellular Gln into intracellular spaces across plasma membranes through the inhibition of its promoter activity in cultured rat neocortical astrocytes.

P1-B-101

Effect of nicotine on the goal directed behavior of intracranial self-stimulation behavior in rats

HIDENORI SAGARA[1,2], YOSHIHISA KITAMURA[1,3], TOSHIAKI SENDO[1,2], YUTAKA GOMITA[1,2]

[1]Department of Hospital Pharmacy, Okayama University Medical and Dental School, Okayama, Japan, [2]Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, [3]Department of Pharmacentical Care and Health Sciences, Graduate school of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

OBJECTIVE:We reported that the priming stimulation effect (PSE) of intracranial self stimulation (ICSS) with run way method may be a model of the motivation contributing to result in various behaviors. This behavior was postulated to reflect the effect of various drugs on the brain mechanism of motivation. It is well known that nicotine facilitated the ICSS behavior. In the present study, we examined the influence of nicotine on PSE of ICSS behavior in rats.METHOD:Wister rat was implanted with electrodes into the medial forebrain bundle. Firstly, we used the rat running for the goal lever to get reward stimulation (50-200uA, 0.2ms, 60Hz).Only the rats that made stabilized running for three consecutive days were selected for this study. The selected rats were subjected to run way with reward stimulation of the goal.RESULTS and DISSCUSSION:Under the priming stimulation condition, saline and nicotine (0.02mg/kg, s.c) did not affect for the increased action of the running speed. . However, nicotine (0.2mg/kg, s.c) was significantly increased of the running speed. These results indicated that nicotine facilitates the PSE in rewarding stimulation behavior, and nicotine reinforced goal directed behavior. The effect of nicotine may be related to the brain mechanism of motivation.

P1-B-102

Multipotency of proliferating cells around the cryo-injured lesion in murine cerebral cortex

TAKAYUKI MANABE, KOUKO TATSUMI, ERI MAKINODAN, AKIO WANAKA

Department of 2nd Anatomy, Nara Medical University, Nara, Japan

It has been well documented that neurogenesis persists at the subventricular zoon and subgranular layer of the dentate gyrus in the adult mammalian brain. On the other hand, following brain cryo-injury of adult mouse, the proliferating cells which took in the BrdU has gathered around lesion in vivo. Here we demonstrated that the proliferating cells around the lesion formed sphere following differentiation to the glial- and neuronal- marker expressing cells in vitro. Lager number of sphere-formatting were observed in vitro primary cultured cells from cerebral cortex of lesion site, separated with SVZ and hippocumpus exactly, compared with those from control (contralateral) site. Furthermore, the sphere-formed cells differentiated to neuronal- and glial-marker positive cells in vitro. These results suggests possibility that the cells which made the sphere in vitro will work as more versatile progenitor cells in a injured brain as compared with the cells in a brain which is not made to do so. It is a future subject to transplant these sphere-formed cells in vitro into an injured brain.

P1-B-103

Nuclear translocation of SIRT1 inhibits apoptosis and necrosis through upregulation of MnSOD

YOSHIYUKI HORIO[1], Masaya Tannno[1,2], Jun Sakamoto[1,2], Tetsuji Miura[2], Kazuaki Shimamoto[2]

[1]Department of Pharmacology, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan, [2]Second Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan

Silent information regulator 2 (Sir2) is an NAD+-dependent histone deacetylase that contributes to longevity. We demonstrated that some subsets of mouse neurons expressed SIRT1, a mammalian Sir2 orthologue, mostly in the cytoplasm, while ependymal cells showed its expression in the nucleus as well as in the cytoplasm. In C2C12 cells, SIRT1 was detected in the cytoplasm after, but not before, differentiation. Heterokaryon assay revealed SIRT1 shuttles between the nuclei and the cytoplasm. Two nuclear localization signals and two nuclear export signals were identified in the amino acid sequences of SIRT1. Expression of nuclear SIRT1 but not cytosolic and dominant-negative SIRT1 suppressed apoptosis and necrosis by reactive oxygen species (ROS) induced with antimycin A in C2C12 cells. This protection was mediated by upregulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) through deacetylase activity of SIRT1. The nucleo-cytoplasmic shuttling provides a novel regulatory mechanism of SIRT1 and may contribute cell survival in pathogenic conditions.

P1-B-104

The effect of 5-$HT_{2A/C}$ receptor agonist on food intake and body weight in Zucker fatty rats

SHINGO NISHIDA[1], TOSHIHIKO YADA[2]

[1]Department of Pshychiatry, Jichi Medical School, Tochigi, Japan, [2]Department of Physiology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

It has been suggested that central serotonin is anorexigenic and this action is mediated, at least in part, by 5-HT $_{2A/C}$ receptors and activation of POMC neurons. In this study, we examined systemic effects of 5-HT $_{2A/C}$ receptor agonist on food intake, body weight and blood glucose levels in Zucker fatty rats in which leptin receptor is impaired. In study of long term effect, Fatty and control lean were intraperitoneally (i.p.) administered with a 5-$HT_{2A/C}$ agonist DOI at 1.0 mg/kg (n=8) or saline (n=8) for19 days from 7 to 10 weeks of age, and food intake, body weight and blood glucose levels were measured throughout experimental period from 5 to10 weeks. In study of short term effect, cumulative food intake and blood glucose levels following i.p. DOI administration were measured every 30 min for up to 240 min. In long term measurements, daily food intake in Fatty was significantly decreased in DOI group as compared to saline group. In control lean, daily food intake was not significantly different between DOI and saline groups. Weight gain in Fatty was significantly decreased in DOI group as compared to saline group. In control lean, weight gain was not significantly different between DOI and saline groups. In short term measurements, following i.p. DOI administration, cumulative food intake was reduced at 30-240 min in Fatty and at 120-180 min in the control lean. Blood glucose level was lowered at 30-180 min with the peak at 60 min after i.p. DOI administration both in Fatty and control lean. These results indicate that long term activation of 5-HT $_{2A/C}$ restricts feeding and ameliorates obesity in Fatty. These effects may be produced partly by restoring the signaling pathway downstream of leptin receptor impaired in Fatty.

P1-B-105

Impairments in the Dopaminergic System, PPI, Social Behavior and ERK signaling in Midkine (-/-) Mice

Eiji Shimizu[1], Shintaro Ohgake[2], Mami Kohno[2], Naoe Okamura[3], Kaori Koike[2], Hiroki Koizumi[2], Daisuke Matsuzawa[2], Ryosuke Miyatake[2], Hiroko Hagiwara[2], Mihisa Fujisaki[4], Hisako Muramatsu[5], Takashi Muramatsu[6], Kenji Hashimoto[4], Masaomi Iyo[2]

[1]Department of Integrative Neurophysiology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, [2]Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan, [3]Department of Pharmacology, University of California Irvine, CA, USA, [4]Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Chiba, Japan, [5]Department of Biochemistry, and Division of Disease Models, Center for Neurological Disease and Cancer, Nagoya, Japan, [6]Department of Health Science, Faculty of Psychological and Physical Sciences, Aichi Gakuin University, Aichi, Japan

Midkine is a 13-kDa retinoic acid-induced heparin-binding growth factor involved in various biological phenomena such as cell migration, neurogenesis, and tissue repair. We previously demonstrated that midkine-deficient (Mdk(-/-)) mice transiently exhibited a delay in postnatal hippocampal development with a working memory deficit and increased anxiety during infancy. In the present study, we observed neurochemical and neurobehavioral impairments in adult Mdk(-/-)mice. Adult Mdk(-/-)mice exhibited a hypodopaminergic state (i.e., decreased dopamine levels and dopamine receptors in the striatum and reduced hyperlocomotion induced by methamphetamine) with an intact glutamatergic NMDA system. These mice also exhibited an impaired prepulse inhibition of acoustic startle reactivity, which showed improvement with the administration of antipsychotic drugs. In addition, the mice exhibited decreased social interaction, which was reversed with clozapine. These findings indicate that midkine deficiency leads to a hypodopaminergic state as well as behavioral changes that are characteristic of neuropsychiatric disorders such as schizophrenia. Here, we have shown that midkine deficiency may contribute to impairments in sensorimotor gating via dysfunctions in the dopaminergic system. The results of the present study suggest that midkine deficiency may provide a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. Moreover, The present study revealed that midkine knock-out mice exhibited chronic activation of ERKs in the striatum, and did not exhibit a methamphetamine-induced hyperphosphorylation of ERKs. Further studies are needed to elucidate the relationship between neurobehavioral abnormalities and ERK signaling systems in Mdk(-/-)mice.

P1-N-001

Modulation of the channel activity of NR1/NR2A- and NR1/NR2B-subtype NMDA receptors by SAP102

YASUE YAMADA, MAKOTO INUI

Department of Pharmacoloby , Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We previously demonstrated that PSD-95 functionally modulates the channel activity of NR1/NR2A- and NR1/NR2B-subtype NMDA receptors. PSD-95 and SAP102 are the member of MAGUKs (membrane-associated gaunylate kinases) family which contain three PDZ domains, SH3 domain and guanylate kinase domain, although the latter protein does not have the cysteine residues near the N-terminus for the palmitoylation. The NR1/NR2A-subtype is expressed only in developed neurons, whereas the NR1/NR2B-subtype expressed at prenatal and early postnatal days in addition to adult. Here we examined the effects of SAP102 on NR1/NR2A- and NR1/NR2B-subtype NMDA receptor channels using *Xenopus* oocyte expression system. SAP102 potentiated the channel activity of NR1/NR2A- and NR1/NR2B-subtype receptors and inhibited the protein kinase C-mediated potentiation of the channels as observed with PSD-95. SAP102 also inhibited the Src-mediated potentiation of NR1/NR2A channels. Thus, the effects of SAP102 on both subtype channels were similar to those of PSD-95, although the extent of the modulation by SAP102 was lesser than that by PSD-95. These results indicate that SAP102 could modulate the channel activity of NR1/NR2B-subtype receptor at prenatal and early postnatal days and that it could also modulate both subtype channels in adult brain.

P1-N-002

GM1-ganglioside-induced Aβ assembly at neuritic terminals of nerve growth factor-treated PC12 cells

NAOKI YAMAMOTO[1,2], KOHEI YUYAMA[1], KATSUHIKO YANAGISAWA[1]

[1]Dept. Alzheimer's Disease Res. Natl. Inst. for Longevity Sci. Natl. Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, [2]JSPS, Tokyo, Japan

We investigated the expression of GM1 ganglioside (GM1) on the surface of various cultured cells, including brain endothelial cells, astrocytes, neuroblastoma cells (SH-SY5Y), and pheochromocytoma cells (PC12). The cell-surface expression of GM1 was observed only in the cultures of native and nerve-growth-factor (NGF)-treated PC12 cells. We then examined the potency of GM1 expressed on the surface of PC12 cells to induce the assembly of an exogenous soluble amyloid β-protein (Aβ). A marked Aβ assembly was observed in the culture of NGF-treated PC12 cells. Notably, Aβ assembly exclusively occurred at the junction between cell bodies and neurites that were positively immunostained with an antibody for SNAP-25. Aβ assembly in the culture was suppressed by the co-incubation of Aβ with the cholera toxin, a natural ligand for GM1, or a monoclonal antibody (4396C) specific to GM1-bound Aβ (GAβ), which is an endogenous seed for Aβ assembly. These results suggest that the cell-surface expression of GM1 is strictly dependent on the type and differentiation of cells, and that Aβ starts to assemble and deposit at presynaptic plasma membranes through interaction with GM1, thereby inducing GAβ generation.

P1-N-003

Rho and PLD regulate Na^+ current induced by D_1-like receptor in the ganglion cells of *Aplysia*

SATOSHI KAWASAKI[1], SHINGO KIMURA[1], SHUJI WATANABE[1], REIKO FUJITA[2], KAZUHIKO SASAKI[1]

[1]Department of Physiology, Iwate Medical University, Morioka, Japan, [2]Department of Chemistry, Iwate Medical University, Morioka, Japan

Stimulation of D_1-like receptor by dopamine (DA) induces a slow Na^+ current response in the identified neurons of *Aplysia* ganglia under voltage clamp. We previously reported that this response is produced by the activation of cholera toxin-sensitive G-protein. To further study a regulatory mechanism of the receptor-induced response, we examined possible involvement of small G-proteins and subsequent enzymes. The Na^+ current response to DA was gradually and irreversibly depressed after intracellular injection of *Clostridium difficile* toxin A or toxin B, which are known to inactivate all Rho family G-proteins by mono-glucosylation. Intracellular injection of *Clostridium botulinum* exoenzyme C3, which specifically inhibits RhoA-C by ADP-ribosylation, irreversibly depressed the DA-induced responses. Furthermore, intracellular injection of GAP domain of p50RhoGAP significantly depressed the DA-induced current response, while intracellular application of GEF domain of RhoGEF Dbs had a tendency to increase the response. In addition, intracellular injection of α-synuclein, an inhibitory protein for phospholipase D (PLD), gradually depressed the D_1-receptor response. These results suggest that the DA-induced Na^+ current response may be regulated by the activation of RhoA and subsequent PLD.

P1-N-004

GM1 ganglioside accumulation in PC12 cells treated with chloroquine: a cellular model of Aβ assembly

KOHEI YUYAMA, NAOKI YAMAMOTO, KATSUHIKO YANAGISAWA

Dept. Alzheimer's Disease Res., Natl. Inst. for Longevity Sci., Natl. Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

Abnormalities of neuronal endosomes appearing before significant deposition of amyloid β protein (Aβ) have been reported in the pathology of Alzheimer´s disease (AD). However, the mechanisms underlying with the acceleration of Aβ assemblies in association with endosomal abnormality remain unknown. In the present study, we treated differentiated PC12 cells with a potent endocytosis disrupting agent, chloroquine. The treatment with chloroquine induced an increase in GM1 ganglioside and rab5, an early endsome-binding protein, but not rab7, a late endosome-binding protein. In non-treated cells, both rab5- and rab7- positive small endosomes with uniform size were observed by fluorescence staining. In treated cells, however, we detected enlarged rab5-positive ensosomal profiles. Notably, the abnormal rab5-positive granules contained GM1. Fluorescence staining showed the cell-surface GM1 accumulation that was also more marked in treated cells than non-treated cells. We then examined whether GM1 accumulation induced by chloroquine can potently accelerate Aβ assembly. We exogenously added soluble Aβ40 into the cultures. The fluorescence intensity of thioflavin S, which recognizes the amyloid structures, and the level of Aβ immunoreactivity in the precipitates of cell lysates were significantly increased in treated cells compared to non-treated cells. The co-incubation of cholera toxin or an antibody specific to GM1-bound Aβ significantly suppressed the levels of Aβ assembly. These results further support the possibility that endosomal pathology contributes to Aβ assemblies in AD. This study shows for the first time that GM1 accumulation is involved in the process of endosomal abnormality. This cellular model might be useful for Aβ fibrillogenesis in AD development.

P1-N-005

Reactive astrogliosis in hippocampus of SNAP-25 mutant mouse

SAORI YAMAMORI[1], OSAMU KATSUMATA[2], SHOHEI YAMASHINA[2], TETSUYA ASAKURA[1], TAKU SATO[3], EIJI SUZUKI[3], SHIGERU WATANABE[3], HITOSHI MIYAOKA[3], SADAHIRO AZUMA[4], MASAKAZU KATAOKA[5], MASAMI TAKAHASHI[1]

[1]Kitasato University School of Medicine, [2]Kitasato University School of Medicine, Sagamihara-shi, Kanagawa, 228-8555, Japan, [3]Kitasato University School of Medicine, Sagamihara-shi, Kanagawa, 228-8555, Japan, [4]Kitasato University School of Medicine, Sagamihara-shi, Kanagawa, 228-8555, Japan, [5]Shinshu University, Nagano-shi, Nagano, 380-8553, Japan

Synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) is a presynaptic protein essential for neurotransmitter release. SNAP-25 may also be involved in neurite extension and the regulation of ion channel function. Previously, we demonstrated that protein kinase C (PKC) phosphorylated Ser187 of SNAP-25 and enhanced neurotransmitter release by recruiting secretory vesicles near to the plasma membrane. In order to know the physiological roles of PKC-dependent phosphorylation of SNAP-25 in brain function, we generated a mutant mouse having a substitution of Ser187 with Ala using knock in technology. We found that the homozygous mutant mice showed various abnormal behavior such as strong thigmotaxis, hyperlocomotion or freezing-like behavior. In the present study, we examined brain structure of the mutant mouse by histochemical approaches. No significant change was observed up to 2.5 weeks after birth. However, the wet weight of hippocampus increased remarkably thereafter in the mutant mice and was 1.4 times heavier than that of wild-type mice at 10 weeks after birth. Immunohistochemical studies using anti-GFAP antibody revealed that numerous number of reactive astrocyte appeared in hippocampus and to a lesser extent in other brain regions of the mutant mice. The expression level of GFAP estimated by immunoblotting of the brain homogenate increased remarkably in hippocampus of the mutant mice. Since SNAP-25 is not expressed in astrocyte, these results raised a possibility that PKC-dependent phosphorylation of SNAP-25 could influence on astrocyte by unidentified mechanisms.

P1-N-006

Identification of Purα binding protein to heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1

CHE-HUI KUO

Department of Pharmacology, Osaka University Medical school, Osaka, Japan

Purα shows a high affinity to (GGN)n sequence, PUR element, located in a single stranded DNA and RNA, and is an abundant protein in brain. At present, Purα is thought to be a multifunctional protein, which participates not only in replication, transcription and translation but also in cell cycle, cell growth and RNA transport through an interaction with various proteins.

To elucidate physiological functions of Purα, we have searched for Purα binding proteins (PurBPs) in mouse brain by the overlay assay with GST-Purα as a ligand and demonstrated three PurBPs with the molecular size of 35, 38 and 40 kDa in the nuclear extract, but not in the P2, S3 and microsomal fractions.

The 35 kDa PurBP, a major protein among the PurBPs, was partially purified by 1) hydroxyapatite column chromatography, 2) precipitation with ammonium sulfate and then 3) ion-exchange column chromatography. It was separated on 11% SDS-PAGE, blotted to a PVDF filter and stained with CBB. Edman sequencing indicates that N-terminal of the 35 kDa PurBP was blocked. Then, peptide mass fingerprinting (PMF) by the MALDI-TOF/MS analysis was performed and identified it to the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1.

P1-N-007

HPC-1/syntaxin1A knockout mice exhibit autistic-like behavior.

TAKEFUMI KOFUJI[1], TOMONORI FUJIWARA[2], TATSUYA MISHIMA[2], AKIKO WATANABE[3], TAKEO YOSHIKAWA[3], KIMIO AKAGAWA[2]

[1]Radio Isotope Laboratory, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Tokyo, Japan, [2]Department of Cell Physiology, Kyorin University School of Medicine, Mitaka, Tokyo, Japan, [3]Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Wako, Saitama, Japan

HPC-1/syntaxin1A is believed to regulate the exocytosis of synaptic vesicles. Previously, we have produced HPC-1/syntaxin1A knockout mice. Surprisingly, the null mutant mice revealed normal development. Although basal synaptic transmission in cultured hippocampal neurons appeared to be normal, LTP in hippocampal slice was reduced. In conditioned fear memory test, consolidation and extinction of the memory was impaired in homozygote but not in heterozygote.

In this study, we have examined if HPC-1/syntaxin1A knockout mice exhibited abnormal behavioral properties. In novel object exploration test, HPC-1/syntaxin1A knockout mice tended to explore the familial object for longer time than WT mice, indicating persistence to the familial object. Interestingly, latent inhibition of cued fear memory (LI) was suppressed both in heterozygous and homozygous mutant mice unlike the case of consolidation and extinction of conditioned fear memory test. Surprisingly, the suppression of LI in these mutant mice was recovered by administration of SSRI, Fluoxetine. Pre-pulse inhibition of acoustic startle response (PPI) test was studied to examine if the knockout mice exhibited schizophrenia-like behavioral property. However, these mice showed no difference in PPI test. These behavioral properties suggested that HPC-1/syntaxin1A knockout mice exhibited autistic-like behavior.

P1-N-008

Deficit in Early Process of Memory-related Behavior in Neuropsin-deficient Mice

YOICHIRO HORII, Toshimitsu Hayashi, Hirokazu Kobayashi, Yasuyuki Ishikawa, Sadao Shiosaka

Division of Structural Cell Biology, Nara Institute of Science and Technolog

Neuropsin (NP) is of particular interest because of its unusual distribution and high concentrations in the hippocampus and amygdala. Also, this protease degrades a presynaptic L1CAM in an NMDA receptor dependent fashion; it could thus serve as a link between the post-synaptic triggers for LTP and pre-synaptic adhesion changes needed for stable potentiation. Additionally, NP is particularly significant in early process of LTP (E-LTP), dissimilar from tissue plasminogen activator. These results strongly suggest that such cleavage of an adhesion molecule by NP may be involved in conversion of sequential enhancement of a signaling pathway during E-LTP into stable memory acquisition. However, Davies et al. (J. Neurosci. 2001) reported that NP-knockout mice had no significant impairment of spatial learning and displayed a normal hippocampal L-LTP. In this study, therefore, we re-examined behavioral memory in NP-knockout mice, and found the deficiency causes impairment in special memory analyzed with Morris water maze and Y maze tasks without significant change in locomotor activity, contextual fear conditioning, cued fear conditioning and passive avoidance. In addition, we compared the memory tasks between knockout and wild type mice kept in enriched environment.

P1-N-009

Enhanced activation of CaMKII upon downregulation of Cdk5-p35

TOMOHISA HOSOKAWA[1], Taro Saito[1], Akiko Asada[1], Toshio Ohshima[2], Makoto Itakura[3], Masami Takahashi[3], Kohji Fukunaga[4], Shin-ichi Hisanaga[1]

[1]Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, Tokyo Metropolitan University, Minami-osawa, Hachiohji, Tokyo, Japan, [2]Laboratory for Developmental Neurobiology, Brain Science Institute, The Institute of Physical and Chemical Research, Wako, Saitama Japan, [3]Department of Biochemistry, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Kanagawa, Japan, [4]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University, Aramaki-Aoba, Sendai, Miyagi, Japan

Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5)-p35 is downregulated in cultured neurons by N-methyl-D-aspartate (NMDA) via the proteasomal degradation of p35. However, it is not known where in neurons this downregulation occurs or the physiological meaning of the reaction. Here, we show the enrichment of Cdk5 and p35 in the postsynaptic density and the NMDA-induced degradation of postsynaptic p35 using brain slices and cultured neurons. To evaluate the role of this downregulation, we examined the relationship between Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activation and Cdk5 downregulation, as events downstream from NMDA stimulation. Glutamate or NMDA stimulation induced CaMKII autophosphorylation over a time course that mirrored the time course of p35 degradation. To simulate the downregulation of postsynaptic Cdk5 in in vitro experiments, we used the Cdk5 inhibitor roscovitine. The inhibition of Cdk5 activity by roscovitine enhanced CaMKII autophosphorylation and activation in cultured neurons, and in an isolated postsynaptic-density-enriched fraction. These results suggest that Cdk5 activity suppresses CaMKII activation, and that the downregulation of Cdk5 activity after treatment with NMDA facilitates CaMKII activation, leading to the easier induction of long-term potentiation.

P1-N-010

Repetitive glutamate stimulation in hippocampal slices induced the stepwise up-regulation of BDNF

KATSUHIRO KAWAAI[1], Keiko Tominaga Yoshino[2,3], Naoko Taniguchi[2,3], Akihiko Ogura[2,3], Tomoko Tashiro[1]

[1]The Department of Science & Engineering, Graduate School of Science & Engineering, Aoyama Gakuin University, Tokyo, Japan, [2]The Department of Biology, Graduate School of Science, University of Osaka, Osaka, Japan, [3]The Department of Frontier Bioscience, Graduate School of Frontier Bioscience, University of Osaka, Osaka, Japan

We have previously shown that repetitive exposures to glutamate (100uM, 3min, 3 times at 24h intervals) induced a long-lasting synaptic enhancement accompanied by synaptogenesis in rat hippocampal slice cultures. To get clues for molecular mechanisms underlying this phenomenon, we analyzed the gene expression changes at 48h after the 3 times glutamate stimulation (3G48h) compared to the 2 times glutamate stimulation followed by the one mock stimulation (2G48h) or 3 times mock stimulation (3C48h) using the high-density DNA microarray. By comparing the expression ratios obtained in the two pairs relative to 3G48h which was included in both pairs, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) was found to be one of the genes typically up-regulated in a stepwise fashion. BDNF gene consists of at least four 5´ non-coding exons linked to separate promoters and one 3´-exon encoding mature BDNF protein, giving rise to four major transcripts each of which contains one of the four 5´-exons. Expression levels of BDNF transcripts containing exon 1, 2, or 4 were statistically increased in 3G48h relative to 2G48h, while BDNF transcript containing exon3 did not show significant changes.

P1-N-011

Regulation of dendritic spine morphology by TSC2-Rheb-mTOR pathway

HIROKO SUGIURA[1], SHIN YASUDA[1], YOSHIYUKI YOSHIMURA[2], KYOKO SUZUKI[1], TAKAKO TAKEMIYA[1], TAKASHI YAMAUCHI[2], KANATO YAMAGATA[1]

[1]Department of Neuropharmacology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo, Japan, [2]Institute of Health Bioscience and Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a common hereditary disorder caused by mutations in either the Tsc1 or Tsc2 genes, and characterized by severe epilepsy, mental retardation and autism. Another protein, mTOR (mammarian target of rapamycin) is regarded as a central controller of energy and nutrient levels. It has been shown that TSC2 has GTPase-activating protein (GAP) activity towards the Ras family small GTPase Rheb (Ras homolog enriched in brain), and TSC1/2 antagonizes the mTOR signaling pathway via stimulation of GTP hydrolysis of Rheb. The etiology of these neurological symptoms is unclear and the function of the TSC pathway in neurons is unknown. In this study, we have used rats that are heterozygous for an autosomal-dominant germline mutation in the TSC2 gene (TSC2+/- rats) to examine the consequences of TSC pathway for synaptic morphologenesis. We found that TSC2 mutation perturbed dendritic spine structure in post-mitotic hippocampal neurons. Rapamycin reversed defects in neuronal morphology, suggesting that the effects of loss of TSC1 or TSC2 on neuronal morphology were mediated by increased activity of mTOR. As abnormal synaptic protein synthesis may be associated with abnormality of neuronal structure and function in TSC, we have undertaken a proteomics study to define protein-level diversity in synaptosome fraction from control and Eker rats. Protein spots, which were shown to be significantly different between control and Eker rats, are subjected to analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry. Together, the TSC-Rheb-mTOR pathway may regulate synaptic function in neurons, and perturbations of neuronal structure and function are likely to contribute to the pathogenesis of the neurological symptoms of TSC.

P1-N-012

Isolation and identification of signal molecules interacting with melanin-concentrating receptor 1

YOSHIMI AIZAKI[1], AYUMU YOSHIKAWA[1], MITSUE NAKANO-TETSUKA[2], KEI MARUYAMA[1], YUMIKO SAITO[1]

[1]Saitama Medical University, [2]International University of Health and Welfare, Ohtawara, Japan

Melanin-concentrating hormone (MCH) is a hypothalamic neuropeptide that plays a key role in food intake. It acts through two G protein-coupled receptors (GPCRs), MCH1R and MCH2R, of which MCH1R is the primary regulator of food intake. Recent evidences showed that selective MCH1R antagonists also exhibit antidepressant and anxiolytic effects, MCH1R is thus an important new target for the treatment of metabolic and anxiety disorders. Since GPCRs generally do not exist in isolation in the plasma membrane, there is increasing information on proteins that interacts with GPCRs and by so doing alter their cellular distribution and function. To purify potential MCH1R interacting proteins from mouse brain, the C terminal tail or second intracellular loop (i2) domain was expressed as a GST fusion protein and immobilized on glutathione-agarose. MALDI-TOF-MS analysis identified several proteins, and one of protein preferentially interacted with i2 domain was found to belong to MAPK family. In 293T cells that were transiently transfected with MCH1R and the kinase, stimulation of MCH1R by agonist for 5 min results in the recruitment of the activated kinase from cytoplasm to the plasma membrane, in which the kinase was colocalized with MCH1R. Two well-characterized inhibitors for the kinase did not prevent the elevation of calcium influx but did significantly interfere MCH-induced internalization. This is the first protein-protein interaction demonstrated to alter agonist-stimulated internalization of the MCH1R.

P1-N-013

SSRIs induce the down-regulation of 5-HT_{2A} receptors in rat frontal cortex

MIKI YAMAUCHI, FUMIKAZU YOKOYAMA, KANAME ONOZAWA, AKIKO YOSHIDA, TAIICHIRO IMANISHI

Pharmacology Research Labs., Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd., Yokohama, Japan

Chronic treatment with major classical antidepressants such as tricyclic antidepressants reduces the density of brain 5-HT_{2A} receptors. Several lines of evidence in clinical studies support the hypothesis that the down-regulation of 5-HT_{2A} receptors is a common mechanism of action in treatment with different classes of antidepressants. However, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have shown various effects, and consistent results have not been obtained. We have previously reported that chronic treatment with fluvoxamine and paroxetine desensitized 5-HT_{2A} function in vivo. In the current study, we evaluated the change in 5-HT_{2A} receptors in the rat frontal cortex by a binding assay with [^{3}H] ketanserin and by a functional assay of transmembrane signaling, phospholipase C (PLC) activity, after chronic treatment with fluvoxamine or paroxetine. Repeated treatment with either SSRI reduced the density of 5-HT_{2A} receptors without changing the affinity to [^{3}H] ketanserin. Moreover, 5-HT_{2A}-mediated PLC activity was also reduced by the higher dose of fluvoxamine. Our results suggest that sufficient exposure to SSRIs can induce the down-regulation of 5-HT_{2A} receptors, as seen with other classes of antidepressants.

P1-N-014

Altered expression of glutamate transporters during maturation in cultured hippocampal neurons

YUKICHI ISHIOKA, Noritaka Nakamichi, Yuki Kambe, Yukio Yoneda

Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan

Glutamate (Glu) is the major excitatory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. In glutamatergic neurons, Glu is accumulated into synaptic vesicles by vesicular Glu transporters (VGLUTs) for subsequent exocytotic release and removal from synaptic clefts by excitatory amino acid transporters (EAATs) expressed in adjacent cells including astrocytes and neurons. In this study, we have attempted to elucidate mechanisms underlying Glu transporting processes in cultured hippocampal neurons. Rat hippocampal neurons were cultured for different days *in vitro* (DIV), followed by isolation of mRNA and subsequent RT-PCR analysis using primers for different molecules relevant to Glu transporters. These included glutamate/aspartate transporter, glutamate transporter (GLT-1), excitatory amino acid carrier, EAAT4, VGLUT1, VGLUT2, VGLUT3, glutamate transporter associated protein (GTRAP) 3-18, GTRAP41 and GTRAP48. The expression of both GLT-1 and VGLUT1 mRNA was markedly increased in proportion to increasing culture periods from 3 to 15 DIV, with no significant alterations in mRNA expression of other molecules related to Glu transport. Neurons were then exposed to 50 mM KCl, followed by collection of culture medium and subsequent enzymatic measurement of endogenous Glu released during exposure. However, extracellular Glu was significantly but similarly increased after KCl exposure in neurons cultured for different periods from 3 to 15 DIV. These results suggest that upregulation of GLT-1 and VGLUT1 mRNA expression is not directly associated with the release of endogenous Glu upon depolarization during cellular maturation in cultured hippocampal neurons. The possible involvement of molecules other than VGLUTs in the exocytotic release of Glu is not rule out.

P1-N-015

Signal transduction through metabotropic glutamate receptors in cultured rat cortical neurons

ERIKO HONDA, CHIE SUGIYAMA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA

Laboratory of Molecular Pharmacology, Division of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa,, Japan

Activation of metabotropic glutamate receptors (mGluRs) could lead to neuroprotection in a particular situation, while little is known about the mechanisms underlying neuroprotection mediated by mGluRs. In this study, we have attempted to elucidate mechanisms underlying intracellular processes for mGluR signaling in cultured rat cortical neurons. Cortical neurons cultured for 14 days *in vitro* (DIV) were exposed to the mGluR agonists DHPG (group I), DCG-IV (group II) and L-AP4 (group III) at 100 μM for 5 min, followed by further incubation for an additional 120 min and subsequent determination of activator potein-1 (AP1) DNA binding activity. Of agonists tested, DCG-IV, but neither DHPG nor L-AP4, was efficient in significantly increasing AP1 DNA binding in a manner sensitive to the group II antagonist APICA. The addition of BAPTA-AM and nifedipine, but not dantrolene, significantly prevented the increase in AP1 DNA binding by DCG-IV at a concentration range of 1 to 100 μM. Cortical neurons were then exposed to NMDA at 100 μM for 30 min in the absence of Mg^{2+} ions, followed by the assessment of viability by MTT assay 24 h later. Prior and simultaneous further addition of DCG-IV at 100 μM led to significant protection against the loss of cellular viability after brief exposure to NMDA, while later addition of DCG-IV failed to prevent the neurotoxicity of NMDA. These results suggest that activation of group II mGluR subtype may lead to protection against neurotoxicity by NMDA in cultured rat cortical neurons. The possibility that intracellular free Ca^{2+} ions would be involved in the neuroprotection by group II mGluR subtype through induction of AP1 complex in a manner relevant to voltage-sensitive Ca^{2+} channels rather than intracellular Ca^{2+} stores is not ruled out.

P1-N-016

Functional characterization of choline transport in human brain microvascular endothelial cells

MASATO INAZU[1,2], HIROSHI TAKEDA[1], TERUHIKO MATSUMIYA[1,2]

[1]Department of Pharmacology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, [2]Department of Preventive Medicine (SONOKO), Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

In this study, we examined the molecular and functional characterization of choline uptake into cultured human brain microvascular endothelial cells (hBMEC). Choline uptake into hBMEC showed independence on extracellular Na^+. Na^+-independent choline uptake was saturable, and mediated by a single transport system with an apparent Michaelis-Menten constant of 45.5 μM and a maximal velocity of 203.2 pmol/mg protein/min. Choline uptake was significantly decreased by acidification of the extracellular medium and by membrane depolarization. Na^+-independent choline uptake was inhibited by unlabeled choline, acetylcholine and the choline analogue hemicholinium-3. The prototypical organic cation TEA and other n-tetraalkylammonium compounds such as TBA and THA inhibited Na^+-independent choline uptake, and their inhibitory potencies were in the order THA>TBA>TEA. Various organic cations such as MPP^+, clonidine, quinine, quinidine, guanidine, N-methylnicotinamide, cimetidine, desipramine, diphenhydramine and verapamil also interacted with the Na^+-independent choline transport system. Corticosterone and 17β-estradiol, known inhibitors of organic cation transporter 3 (OCT3), did not cause any significant inhibition. However, decynium22, which inhibits OCTs, markedly inhibited Na^+-independent choline uptake. RT-PCR demonstrated that hBMEC expressed mRNA for choline transporter-like protein 1 (CTL1) and its splice variants CTL1a and CTL1b. We conclude that hBMEC express a high-affinity Na^+-independent choline transport system. This system seems to occur through a CTL1 and is responsible for the uptake of choline and organic cations in these cells.

P1-N-017

Characterization of the human dopamine transporter splice variant

CHIHARU SOGAWA[1], Chieko Mitsuhata[2], Norio Sogawa[1], Katsuyuki Kozai[2], Katsuya Morita[3], Toshihiro Dohi[3], Shigeo Kitayama[1]

[1]Depertment of Dental Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine Dentistry and Pharmacheutical Sciences, Okayama, Japan, [2]Depertment of Pediatric Dentistry, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan, [3]Depertment of Dental Phramacology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

Alternative splicing of the catecholamine transporters, such as dopamine transporter (DAT) and norepinephrine transporter (NET), has been reported, as to regulate their expression and function. Since DAT and NET are known to exist not only in the central nervous system but also in the peripheral tissues, we explored the additional transcripts of DAT in the peripheral tissues. We found a novel isoform of human DAT in the blood cells, which lacks the region encoded by exon 6. The alternative splicing occurs selectively in nonneuronal lymphocytes but not in the brain. Heterologous expression of the splicing variant in COS-7 cells resulted in no transport activity, as assessed by [^{3}H] dopamine uptake. The cell surface biotinylation assay demonstrated a reduced expression of the truncated isoform in the cell surface plasma membrane. Co-experssion of the full-length and truncated isoforms resulted in a reduction of the dopamine transport activity and cell surface expression of the full-length isoform of DAT. These results suggest the involvement of the unique feature of DAT splice variant in the dopaminergic signaling in the peripheral lymphocytes.

P1-N-018

Reduced dopamine transporter activity in vesicular monoamine transporter 2 knockout mice

HIDEKO YAMAMOTO[1], ETSUKO KAMEGAYA[1], YOKO HAGINO[1], YUKIO TAKAMATSU[1], KAZUHIDE IMAI[2], KOHEI TAMURA[1,3], TOSHIFUMI YAMAMOTO[1,3], TAKAO TAKESHIMA[4], HISASHI KOGA[2], KAZUTAKA IKEDA[1], ICHIRO SORA[5]

[1]Div. of Psychobiol., Tokyo Inst. Psychiatry, Tokyo, Japan, [2]The CREATE program, Kazusa DNA Research Institute, Chiba, Japan, [3]Molecular Recognition,Graduate School of Arts and Science, Yokohama City Univ., Yokohama, Japan, [4]Neurology, Inst. Neurological Sciences, Tottori Univ.,Faculty of Medicine, Tottori, Japan, [5]Department of Psychobiology, Tohoku Univ., Sch. Med., Sendai, Japan

Vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) is expressed on monoaminergic neurons and responsible for uptaking monoamines from cytoplasm into synaptic vesicles. VMAT2 knockout (KO) mice can not survive more than few days after birth. Therefore, we have cultured E14 mesencephalon dopaminergic neurons from each brain stem of wild-type, VMAT2 (+/-, or -/-) fetus. Using these cultures, we have previously reported that VMAT2-KO induces approx. 50 % reduction of dopamine uptakes. In the present study, to investigate possible mechanisms underlying decreased dopamine transporter (DAT) activity in VMAT2 -KO mice, we measured DA uptakes following exposure of various reagents including phosphatase inhibitors and reserpine, a VMAT2 inhibitor. Of interest, 1 μM reserpine decreased DAT activities (approx. 50 %) in wild-type and VMAT2 (+/-) but not in VMAT2-KO mice. Since reserpine does not inhibit DAT activity in *in vitro* synaptosome fraction, reserpine appeared to induce reduction of DAT activity via VMAT2. Phosphatase inhibitors did not affect DAT activities.Observed changes in KO mice might be a consequence of long-term adaptive changes. Then, to investigate genetic effects of VMAT2-KO, we performed gene expression analysis using a cDNA array system containing mouse KIAA-homolog cDNA (mKIAA) clones. In comparison of primary cultures of the brain stem derived from wild-type and VMAT2-KO mice, several gene expressions including mKIAA genes and sodium bicarbonate cotransporter were significantly different. In addition, gene expression of DAT in VMAT2-KO culture was reduced to 70% of wild-type culture. Our results clearly showed that complete inhibition of VMAT2 by genetic or pharmacological manipulation could markedly inhibit DAT activity.

P1-N-019

Interleukin-1β induces the expression of aquaporin-4 through a NF-κB pathway in rat astrocytes

KAZUYA SOBUE[1], Hiroaki Ito[1], Hiroyuki Hirate[1], Takeshi Sugiura[1], Yoshihito Fujita[1], Mineyoshi Aoyama[2], Yutaka Miura[2], Takako Tsuda[1], Hirotada Katsuya[1], Kiyofumi Asai[2]

[1]Department of Anesthesiology and Medical Crisis Management, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, [2]Department of Molecular Neurobiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Interleukin-1β (IL-1β) is known to play a role in the formation of brain edema after various types of injury. Aquaporin-4 (AQP4) is also reported to be involved in the progression of brain edema. However, the molecular mechanisms of effects of IL-1β and AQP4 in brain edema are not well understood. We tested the hypothesis that AQP4 is induced in response to IL-1β. We found that expression of AQP4 mRNA and protein was significantly up-regulated by IL-1β in cultured rat astrocytes, that intracerebroventricular administration of IL-1β increased the expression of AQP4 protein in rat brain. The effects of IL-1β on induction of AQP4 were concentration- and time-dependent. The effects of IL-1β on AQP4 were mediated through IL-1β receptors, since they were abolished by co-incubation with IL-1 receptor antagonist. It appeared that IL-1β induces an increase of the level of AQP4 mRNA without involvement of de novo protein synthesis, since cycloheximide, a protein synthesis inhibitor, did not inhibit the effects of IL-1β. Inhibition of the nuclear factor-κB (NF-κB) pathway blocked the induction of AQP4 by IL-1β in a concentration-dependent manner. These findings show that IL-1β induces the expression of AQP4 through a NF-κB pathway in rat astrocytes.

P1-N-020

Kinetic Analysis of the Puified Vesicular Glutamate Transporter

NARINOBU JUGE, MAIKO FUKUDA, MASATO OTSUKA, HIROSHI OMOTE, YOSHINORI MORIYAMA

Laboratory of Membrane Biochemistry, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, University of Okayama, Okayama, Japan

Vesicular glutamate transporter (VGLUT) is responsible for vesicular storage of L-glutamate, and plays an essential role in the glutamatergic signal transmission in the central nervous systems and some peripheral tissues. The cells that secrete L-glutamate express at least one of three known vesicular glutamate transporters. VGLUTs belong to the SLC17 organic anion transporter family. VGLUTs mediate L-glutamate uptake into vesicles, using electrochemical gradient of protons across the membranes, that is established by vacuolar H^+-ATPase.

VGLUTs exhibits unique transport properties as compared with other neurotransmitter transporters. It is specifically activated by milli molar order chloride ion. VGLUT prefers membrane potential as a driving force. Furthermore, it shows strict substrate specificity. VGLUTs transports L-glutamate but not L-aspartate.

However, the molecular mechanism of L-glutamate transport is totally unknown, because lack of efficient in vitro assay system. We established a new system that use purified VGLUT2 and bacterial F_0F_1-ATPase. Reconstituted proteoliposome exhibited strong glutamate transport activity driven by membrane potential generated by F_0F_1-ATPase. Detailed kinetic analysis showed that purified VGLUT2 has similar properties as like synaptic vesicles.

P1-N-021

α_2-Adrenoceptor-mediated [^{35}S]GTPγS binding in rat once frozen cerebral cortical membranes

YUJI ODAGAKI, RYOICHI TOYOSHIMA

Department of Psychiatry, Saitama Medical School

Functional coupling of several receptors to G proteins in native brain membranes has been reported by utilizing agonist-stimulated [^{35}S]GTPγS binding. Especially, this method has been favorably applied to the receptors, which are negatively coupled to adenylyl cyclase via $G_{i/o}$ proteins. Although α_2-adrenoceptors belong to the $G_{i/o}$-coupled receptors, there have been few reports dealing with α_2-adrenoceptor-mediated [^{35}S]GTPγS binding in native brain membranes, and it has been reported that freshly prepared membranes are necessary for detecting the response (Happe et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 288: 1134-1142, 1999). In the present study, we studied α_2-adrenoceptor-mediated [^{35}S]GTPγS binding in the rat cerebral cortical membranes, which were once frozen for storage and thawed on the day of the experiment. The stimulation of [^{35}S]GTPγS binding by norepinephrine and α_2-adrenoceptor agnonist UK14304 was modulated by monovalent and divalent cation levels, as well as by the concentrations of GDP. UK14304 behaved as a partial agonist, full agonist, and surprisingly even as a super-agonist, compared to norepinephrine according to the experimental conditions. Under the standard assay condition, epinephrine and norepinephrine stimulated the binding by 30-35 % with an EC_{50} value of 1-2 μM. Among the adrenoceptor agonists examined, oxymetazoline was the most potent and efficacious agonist with an intrinsic activity of 0.87. UK14304, p-aminoclonicine and clonidine were also partial agonists with varied intrinsic activities. Xylazine and B-HT920 were less efficacious agonists. These results indicate that α_2-adrenoceptor-mediated [^{35}S]GTPγS binding is detectable even in the native rat cerebral cortical membranes, which have been frozen for storage.

P1-N-022

Akt activation is crucial for P2Y12 receptor-mediated chemotaxis of microglia

Yasuhiro Irino[1], Keiko Ohsawa[1], Yasuko Nakamura[1], Kazuhide Inoue[2], Shinichi Kohsaka[1]

[1]Department of Neurochemistry, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan, [2]Graduate School of Pharmacenutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Microglia exhibit morphological change in response to nerve injury and migrate to the lesioned sites, where they play significant roles in ameliorating the tissues through secretion of variety of substances. We previously found that ATP/ADP promotes chemotaxis of microglia via Gi/o-coupled P2Y12 receptor. However, intracellular signaling underlying microglial chemotaxis have not been fully understood. Stimulation of G protein-coupled receptor leads to activation of phospholipase C (PLC), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), and serine/threonine kinase Akt, which is a downstream effecter of PI3K. We here examined the effects of specific inhibitors against PLC and PI3K on ADP-induced membrane ruffling and chemotaxis of microglia. A PLC inhibitor, U73312, blocked the membrane ruffling and the migration toward higher concentration of ADP in a Dunn chemotaxis chamber. In contrast, a PI3K inhibitor, wortmannin, had no effect on membrane ruffling but inhibited the chemotaxis. These results indicate that PLC activation is involved in both of the membrane ruffling and the chemotaxis but PI3K is only in the chemotaxis. ADP stimulation of microglia accelerated Akt phoshorylation at Ser473, and this phosphorylation was reduced by wortmannin. In addition, Akt phosphorylation was significantly inhibited by U73312 and an intracellular calcium chelator, BAPTA-AM. These results suggest that increase of intracellular calcium regulates PI3K-Akt pathway and is required for the microglial chemotaxis.

P1-N-023

The elevation of BACE1 activity reduces AICD generation by ε-cleavage

FUYUKI KAMETASNI[1], HIDEAKI KUME[1,2]

[1]Tokyou Institute of Psychiatry, Tokyo Metropolitan organization for Medical Research, Tokyo, Japan, [2]Department of Demyelinating Disease and Aging, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

Aβ is derived from Alzheimer amyloid precursor protein (APP) by sequential proteolytic cleavage involving β- and γ-secretase. Recently, γ-secretase was shown to cleave near the cytoplasmic membrane boundary of APP (called the ε-cleavage), as well as in the middle of the membrane domain (γ-cleavage). For many studies related to pathogenesis of Alzheimer's disease, it is necessary to determine the relationship between γ-cleavage and ε-cleavage. Recently, we found that ε-cleavage relevant to the production of long Aβ-related peptides and APP intracellular domain (AICD) was dependent on C83, which was APP C-terminal fragment processed at α-secretase cleavage site. In this study, to clear the relationship between γ-secretase cleavage and AICD generation, we analyzed the generation AICD in COS-1 cells or CHO cells expressing APP and APP CTFs (C83, C89 and C99). We found that AICD related ε-cleavage was significantly reduced in COS-1 cells co-expressing APP and BACE1 (β-secretase), compared with COS-1 cells expressing APP only. Furthermore, AICD generation was significantly reduced in COS-1 cells expressing C89 and in CHO cells expressing C89 or C99, compared with COS-1 cells or CHO cells expressing C83. These are consistent with our previous finding that ε-cleavage is dependent on α-secretase pre-cutting, and indicate that the elevation of BACE1 activity induces the reduction of ε-cleavage .

P1-N-024

Molecular mechanisms responsible for aberrant splicing of SERCA1 in myotonic dystrophy type 1

SHIN-ICHIRO HINO[1], HIROSHI SEKIYA[1], SHINICHI KONDO[1], MASAYUKI NAKAMORI[2], MASANORI P TAKAHASHI[2], KAZUNORI IMAIZUMI[1]

[1]Division of Molecular and Cellular Biology, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan, [2]Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most common form of adult muscular dystrophy. It is inherited as an autosomal dominant trait and is caused by unstable expansion of CTG trinucleotide repeats in the 3'-untranslated region of the myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) gene. Normal DMPK gene contains 5-37 copies of the CTG repeat whereas in DM1 patients the repeat is expanded in the range of 50 to several thousand. The RNA gain-of-function hypothesis proposes that mutant DMPK mRNA alter the function and localization of alternative splicing regulators, which are critical for normal RNA processing. Previously, aberrant splicing of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase 1 (SERCA1) was found in skeletal muscle of DM patients. In the present study, we analyzed the molecular mechanisms responsible for the splicing dysregulation of SERCA1 genes in DM patients. We found that there are five 'YGCU(U/G)Y motif' that could potentially serve as splicing regulator, MBNL1, binding motifs downstream from the SERCA1 exon 22. Exon trapping experiments showed that MBNL1 acts the 'YGCU(U/G)Y motif' in its intron 22, and positively regulates the exon 22 splicing. Overexpression of the CUG repeat expansion of DMPK mRNA resulted in exclusion of the exon 22 of SERCA1. These results indicate that sequestration of MBNL into the CUG repeat expansion of DMPK mRNA could cause the exclusion of SERCA1 exon 22, and expression of this aberrant splicing form of SERCA1 could affect the regulation of Ca^{2+} concentration of sarcoplasmic reticulum in the DM patients.

P1-N-025

Identification of AP-3 complex as a novel Dysbindin-interacting molecule

SETSUKO KURODA, Takao Hikita, Shinichiro Taya, Tomoyasu Shinoda, Daisuke Tsuboi, Kozo Kaibuchi

Department of Cell Pharmacology, University of Nagoya, Japan

Genetic factors are known to be important in the etiology of schizophrenia. Genetic variation of Dysbindin/DTNBP1 has been shown to be associated with schizophrenia. Dysbindin was first identified as a binding protein of β-Dystrobrevin, components of the Dystrophin complex. Recently, it has been reported that the reduction of Dysbindin is implicated in the alterlation of excitatory synaptic transmission. However, the molecular functions of Dysbindin remain largely unknown. To clarify the functions of Dysbindin, we searched for Dysbindin-interacting molecules by affinity column chromatography. We identified AP-3 β and μ, which are subunits of the AP-3 adaptor protein complex as Dysbindin-interacting molecules. The AP-3 complex forms a heterotetramer that is composed of two large subunits (δ and β), a medium μ subunit, and small σ subunit. The AP-3 complex was co-immunoprecipitated with Dysbindin from rat brain lysate. AP-3 μ subunit directly interacted with Dysbindin in vitro. AP-3 μ subunit was colocalized with Dysbindin at trans-golgi network in fibroblasts. These results suggest that Dysbindin is involved in AP-3-mediated vesicle trafficking pathway.

P1-N-026

Alternatively spliced variants of Arcadlin exhibit distinct cellular adhesiveness.

SHIN YASUDA, Yuka Maeno-Hikichi, Kyoko Suzuki, Hiroko Sugiura, Takako Takemiya, Kanato Yamagata

Department of Neuropharmacology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

A considerable number of protocadherins are expressed in mammarian brain. We have reported that homotypic association of rat Arcadlin, an orthologue of human and mouse protocadherin8, activates down-stream p38 MAP kinases via a splicing form of thousand and one protein kinase 2 (TAO2β), and induces spine retraction by co-interalization with N-cadherin from the postsynaptic membrane. The rat protocadherin *arcadlin* comprises three coding exons, and the exon junctions are precisely conserved. *arcadlin* cDNA, however, lacks a 293-base pair exon encoding the cytoplasmic region of *arcadlin* resulting in its gene product having an uniquely short cytoplasmic region. To investigate the functional consequences of alternatively spliced Arcadlin cytoplasmic domains, L-cells were transfected with cDNA for each variant and their ability to promote cell aggregation was compared. In this assay, cells expressing the long form of Arcadlin showed a stronger homophilic adhesiveness than cells expressing short form of Arcadlin. In addition, time-lapse fluorescence resonance energy transfer studies indicated that the short form of Arcadlin interacted with the TAO2β, and homophilic association of the short form triggered endocytosis of Arcadlin with TAO2β in HEK293T cells, while the long form did not show either an association with TAO2β or an internalization. We are examining whether the long form of Arcadlin regulates the synaptogenesis in hippocampal neuron. These results suggest that the short and long cytoplasmic tails of the Arcadlin isoforms may cause distinct cellular adhesiveness, and exhibit the synaptic remodeling.

P1-N-027

Redox regulation of the calcium/calmodulin-dependet protein kinase I

KANAKO TOHYAMA[1], YASUHITO NAITO[1], YASUO WATANABE[2], YASUHARU SASAKI[1]

[1]Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Science, Kitasato University, Tokyo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan

Calcium/calmodulin-dependent protein kinase (CaMK) is known to mediate signals associated with elevation of intracellular Ca^{2+}. CaMKIα is a member of CaMK family and is fully activated via phosphorylation by an upstream CaMK kianse (CaMKK). It has been established that CaMKIα phosphorylates neuronal nitric-oxide synthase (nNOS) at Ser [741] leading to a reduction of nNOS activity.

Here, we demonstrate that NO mediates reversible S-nitrosylation and inactivation of CaMKIα. NO donor, DEA-NONOate, caused a dose-dependent inhibition of the enzymatic activity of CaMKIα in vitro. Once inhibited by DEA-NONOate treatment, CaMKIα was observed to undergo full reactivation upon the addition of reducing reagent, DTT. S-nitrosylation of CaMKIα was detected by Biotin Switch Assay. Mutated CaMKIα C179A, in which cysteine 179 was substituted by alanine, was resistant to NO donor-induced inactivation. These data suggest the possibility of a novel cross-talk between CaMKIα and nitric-oxide synthase (NOS) through the S-nitrosylation of cysteine 179 on CaMKIα. S-nitrosylation mediated inactivation of CaMKIα may contribite NO-induced neurotoxity.

P1-N-028

Endothelin-stimulated proliferation of neural progenitor cells

RIKA MORISHITA[1], Hiroshi Ueda[2], Hidenori Ito[1], Koh-ichi Nagata[1], Tomiko Asano[1]

[1]Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center, Aichi, Japan, [2]Faculty of Engineering, Gifu University, Gifu, Japan

We have previously shown that endothelin (ET) stimulated proliferation of neural progenitor cells isolated from rat embryonic cerebral cortex via the ET-B receptor. Pertussis toxin inhibited ET-stimulated phosphorylation of MAP kinase, DNA synthesis and proliferation, indicating the involvement of Gi in these events. In addition, ET-stimulated DNA synthesis and proliferation were stimulated by extracellular matrix such as fibronectin and laminin. In this study, we further examined molecular mechanisms of ET-stimulated proliferation of neural progenitor cells. ET-stimulated MAP kinase was inhibited by a protein kinase (PKC) inhibitor, Ro31-8220, which completely inhibited phosphorylation of MARCKS, a well-known PKC substrate. ET-stimulated MARCKS phosphorylation was partially inhibited by YM-454890, a Gq/11-selective inhibitor, but negligible by pertussis toxin, suggesting the pathway of Gq/11 to stimulate PKC. YM-454890 partially inhibited ET-stimulated phosphorylation and a combination of this compound and PTX largely inhibited phosphorylation of MAP kinase, suggesting the involvement of both Gi and Gq/11 to stimulate this kinase. On the other hand, ET-3 weakly stimulated MAP kinase phosphorylation in suspended cells, while large stimulation was observed in cells that were adherent to substrate coated with fibronectin. In contrast, FGF-2 stimulated MAP kinase phosphorylation in both adhered and suspended cells. FGF-2 consistently stimulated proliferation in neuroshere culture but ET-3 did not. ET enhanced phosphorylation of FAK and paxillin, suggesting the cooperation with integrin signaling.

P1-N-029

Effects of 3,5-bis(4-nitrophenoxy)-benzoic acid on PS/γ-secretase cleavage

TAISUKE NAKAYAMA, Masayasu Okochi, Naohiro Ito, Kouhei Nishitomi, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Akio Fukumori, Jiang Jingwei, Akiko Ikuta, Kanta Yanagida, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Takafumi Oguri, Kohji Mori, Shinji Tagami, Masatoshi Takeda

Department of Psychiatry and Behavioral Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

γ-Secretase inhibitors reduce Aβ generation. However, blocking γ-Secretase activity may cause serious side effects since there are other substrates such as Notch receptors. Aβ42 is highly aggregatable and pathogenic species and the level increases in many PS or βAPP FAD mutations. Recent findings suggest that the relative level of Aβ42 can be changed without the mutations by using certain chemicals. A subset of NSAIDs either increases or decreases the level of Aβ42 generation, less affecting the total level of Aβ species or Notch signaling. Modification of γ-secretase activity with such compounds may be an important therapeutic approach for AD. Approximately 100 tested compounds were identified in a computer-based structural similarity search for NSAIDs that affect the production of Aβ42. Combined immunoprecipitation and semi-quantitative MALDI-TOF MS as well as separation of radiolabeled Aβ species by Tris-bicine gels were used. The cells were treated with the compounds and then subjected to metabolic labeling with [^{35}S] methionine. We developed a new compound, 3,5-bis(4-nitrophenoxy)-benzoic acid, which is called compound W (CW). CW was the most effective on reducing the level of Aβ42 among approximately 100 tested compounds. In conclusion, Aβ42-lowering compounds may not be necessarily exerting the NSAID effect.

P1-N-030

Modification of histone H3 during neurite outgrowth by cAMP in PC12 cells

HIROKI MARUOKA[1], SHIMAMURA YUICHI[2], HARUE SASAYA[2], SOICHIRO KISHI[2], KOJI SHIMOKE[2], TOSHIHIKO IKEUCHI[2]

[1]KURABO, Tech.Res.Lab., Osaka, Japan, [2]Fac.Engin., Kansai Univ., Osaka, Japan

Recently, it has been revealed that many cellular functions are regulated by epigenetic gene expression. We present that neurite outgrowth induced by addition of dibutyl-cAMP (dbcAMP) is also controlled by epigenetic regulation. In this study, we show that mono-methylation of histone H3 (K4, 9 and 27) and acetylation of histone H3 were down-regulated by dbcAMP 5-120 minutes after the treatment. However, di-methylation of histone H3 (K4) and tri-methylation of histone H3 (K4) were not changed. These results suggest that down-regulation of mono-methylation of histone H3 (K4, 9 and 27) and acetylation of histone H3 are important for neurite outgrowth in PC12 cells. The specific genes expressed by dbcAMP-induced epigenetic regulation are under investigation.

P1-N-031

Phosphorylation of Dab1 by Cyclin-dependent kinase 5

Yutaka Sato[1], Akiko Asada[1], Taro Saito[1], Masato Taoka[2], Nami Sugiyama[2], Toshiaki Isobe[2], Kazunori Nakajima[3], Shin-ichi Hisanaga[1]

[1]Dept. of Biological Sciences, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan, [2]Dept. of Chemistry, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan, [3]Dept. of Anatomy, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5), which is activated by a regulatory subunit p35 or p39, is a proline-directed Ser/Thr kinase. Cdk5 functions on various neural events including neuronal migration, neuronal cell death, synaptic activity, and membrane transport. Cdk5-deficient mice are perinatal lethal with abnormal laminar structures in many brain regions. Cdk5 is suggested to regulate neurite extension and neuronal migration through phosphorylation of cytoskeletal proteins. Mice deficient in Reelin, Disabled-1 (Dab1), or both apolipoprotein E receptor 2 (ApoER2) and very low density lipoprotein receptor (VLDLR) also show the abnormal lamination similar, but not identical, to Cdk5-deficient mice. The association of Reelin, a secreted glycoprotein, to ApoER2 or VLDLR induces tyrosine phosphorylation of Dab1, a cytoplasmic adaptor protein, by Src family kinases. Tyrosine-phosphorylated Dab1 transfers the signal for neuronal migration and correct positioning to downstream components such as PI3K, Crk, or Nckβ. These observations suggest some interactions between Reelin signaling and Cdk5. In fact, it is recently reported that Cdk5 phosphorylates Dab1 at multiple sites including Ser491 and Ser/Thr phosphorylation of Dab1 by Cdk5 negatively regulates Reelin-induced Tyr phosphorylation of Dab1. However, it is still not fully understood about a role of phosphorylation of Dab1 by Cdk5. Here, we show that Cdk5 phosphorylates Dab1 at Ser400 in vivo as well as Ser491. Furthermore, using GST pull-down assay followed by mass spectrometry, we identified several proteins interacting with Dab1 in brain extracts in a phosphorylation-dependent manner. We are now investigating the interaction between Dab1 and the Dab1-binding proteins.

P1-N-032

Effects of peroxynitrite on Amyloid-beta peptide production

KOHJI MORI, Masayasu Okochi, Shinji Tagami, Akio Fukumori, Akiko Ikuta, Taisuke Nakayama, Kanta Yanagida, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Kouhei Nishitomi, Takafumi Oguri, Jiang Jingwei, Naohiro Ito, Shizuko Tasaka, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, Takashi Kudo, Masatoshi Takeda

Psychiatry and Behavioral Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Accumulating evidence suggests that oxidative stress plays roles in Alzheimer disease (AD) pathology. Abeta elicits the production of reactive nitrogen and oxygen intermediates from microglia and other glial cells in accordance with proinflamatory cytokines. Inducible NO synthase (iNOS) and nitrated proteins were detected in the AD brain. Genetic ablation of iNOS reduced amyloid plaque formation in double transgenic mice expressing familial AD-associated mutant forms of both betaAPP and presenilin(PS)1. Protein modulation by NO and its derivative peroxynitrite modify the function of some targeted protein. Nitration of AD-associated proteins such as members of gamma-secretase complex were analyzed. Cultured cells were exposed to SIN-1 that produce peroxynitrite, and their conditioned media, cell lysate, and membrane fractions were collected. Following nitration treatment, Amyloid-beta peptide contatined in the conditioned media were measured by ELISA, the nitration of cell lysate protein were examined by Western blotting, and the membrane fractions were served for cell-free g-secretase assay. de novo Abeta and AICD generation was analyzed by immunoprecipitation-immunoblotting and combined immunoprecipitation-MS. We will report effects of nitration on AD-associated molecules such as members of gamma-secretase complex.

P1-N-033

Inhibitory effect of hippocalcin on Mixed Lineage Kinase (MLK) 3

MASAAKI KOBAYASHI, KEN TAKAMATSU

Department of Physiology, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Hippocalcin is a member of the neuronal calcium sensors (NCS) family predominantly expressed in the hippocampal pyramidal cells. We have found that hippocalcin binds to C-terminal region of Mixed Lineage Kinase (MLK) 3. Here we analyzed the effect of hippocalcin on MLK3 kinase activity. Immunoblot analysis using substrate specific anti-phospho-antibodies revealed that MKK3, one of the substrate of MLK3, in hippocalcin deficient mice was highly phosphorylated than that in wild type. Kinase activity of immunoprecipitated MLK3 was examined using bacterially expressed MKK4 as a substrate. MKK4 was highly phosphorylated by hippocalcin-deficient MLK3. These results revealed that resting MLK3 activity in hippocalcin deficient mice was higher than that in wild type. By adding recombinant hippocalcin (10 to 200 ng) to the immunoprecipitated MLK3 from hippocalcin deficient mice, the activity of MLK3 was inhibited in a hippocalcin dependent manner. These results indicate that the binding of hippocalcin to C-terminal domain of MLK3 directly inhibits MLK3 kinase activity.

P1-N-034

Functional interactions of the lysophosphatidic acid receptors with PDZ-RhoGEF

Shinobu Inagaki[1], Saori Iwasaki[1], Takeshi Yamada[1,2], Yoshiharu Ohoka[1,3], Mikihiko Kogo[2]

[1]Group of Neurobiology, Division of Health Sciences, Osaka Univ. Grad. Sch., Suita, Osaka, Japan, [2]Department of Oral and Maxilla-Facial Surgery, Graduate School of Dentistry, Osaka University, [3]Tokushima Bunri University, Kagawa Faculty of Pharmaceutical Sciences, Pharmacology, Sanuki, Kagawa

Lysophosphatidic acid (LPA) is a serum-derived phospholipid that induces a variety of biological responses in various cells via heterotrimeric G protein-coupled receptors (GPCRs) including LPA1, LPA2 and LPA3. LPA-induced cytoskeletal changes are mediated by Rho family small GTPases, such as RhoA, Rac1 and Cdc42. One of these small GTPases, RhoA, may be activated via G_12/13-linked Rho-specific guanine nucleotide exchange factors (RhoGEFs) under LPA stimulation but the detailed mechanisms are poorly understood. We have shown that the C-terminus of LPA1 and LPA2 but not LPA3 interacted with the PDZ domains of PDZ domain-containing RhoGEFs, PDZ-RhoGEF and LARG, which were comprised of PDZ, RGS, Dbl homology (DH) and pleckstrin homology (PH) domains. In LPA1- and LPA2-transfected HEK293 cells, LPA-induced RhoA activation was observed, while the C-terminus mutants of LPA1 and LPA2, which failed to interact with the PDZ domains, did not cause LPA-induced RhoA activation. In addition, overexpression of the PDZ domains of PDZ domain-containing RhoGEFs served as dominant negative mutants for LPA-induced RhoA activation. We have further shown that overexpression of LPA1 in CHO cells markedly enhanced LPA-induced-migration activity, whereas overexpression of LPA3 inhibited LPA-induced migration activity. Taken together, these results indicate that formation of the LPA receptor/PDZ domain-containing RhoGEFs complex plays a pivotal role in LPA-induced RhoA activation, and cell migration. Furthermore, LPA3. which does not interact with PDZ domain-containing RhoGEFs, is considered to act antagonistically on cell migration by competing with LPA1 and LPA2, which can mediate LPA-induced RhoA activation, for binding to LPA.

P1-N-035

ER membrane targeting and retention of kinectin

ITARU TOYOSHIMA, Erika Abe, Sachiko Kamada

Department of Internal Medichine, Akita University School of Medicine, Akita, Japan

Background: Kinectin had been found as kinesin binding protein on endoplasmic reticulum (ER). Membrane insertion portion was identified in the end of N-terminus 7th to 31st amino acids and reported in this meeting last year. We have analyzed targeting and retention on ER by using various kinectin constructs of the membrane insertion portion this time. Methods: Truncated and modified constructs of N-terminus region of kinectin were made connecting with green fluorescent protein (GFP) to visualize in Cos7 cells. Results: 7th -31st amino acids with methionine for N-terminus (m7-31 kinectin-GFP) were localized on ER in reticular pattern, whereas m8-31 kinectin-GFP, m9-31 kinectin-GFP partially distributed on ER but some remained evenly in the cytoplasm. All of these constructs moved from ER to cytoplasm in a short period, while 1-31 kinectin-GFP stained ER more than 1 week. 1-31 and m7-31 kinectin-GFP were clealy shown to be on ER by ballooning of ER, contrasting ER marker localized luminal side of ER. Conclusion: Membrane targeting needs partial transmembrane portion of kinectin, whereas retention on ER membrane requires initial luminal portion of kinectin.

P1-N-036

Role of Slp, a novel CRMP-2 interacting molecule, in hippocampal neurons

TAKESHI YOSHIMURA[1], NARIKO ARIMURA[2], KOZO KAIBUCHI[2]

[1]Department of Molecular Biology, Graduate School of Science, Institute for Advanced Research, Nagoya University, Nagoya, Japan, [2]Department of Cell Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

During the development, neurons recognize the extracellular signals and extend the axons to proper directions. Certain kinds of receptors are transported from the nerve cell body to the axon terminal, and participate in the recognition of extracellular environments. However, the mechanism of controlled recruitment of receptors remains unsolved. Here, we report that synaptotagmin-like protein 1 (Slp1) can mediate the vesicle transport. Slp1 is known to associate with Rab27. We found that Slp1 associates with collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), which is a key regulator of axon formation. Slp1 could form the trimeric complex with Rab27B and CRMP-2, and also associate with Kinesin-1 through CRMP-2. Slp1 is accumulated on microtubules and is co-localized with a certain receptor at the axonal growth cones. These findings suggest that Slp1 functions as a mediator of recruitment of certain receptor depending on CRMP-2 and Kinesin-1.

P1-N-037

IQGAP3 is a Novel Effector of Rac1 and Cdc42, and Regulates Neurite Outgrowth

SHUJIE WANG[1], TAKASHI WATANABE[1], JUN NORITAKE[1], MASAKI FUKATA[2], TAKESHI YOSHIMURA[1], TAKUMI HARADA[1], NARIKO ARIMURA[1], KOZO KAIBUCHI[1]

[1]Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Laboratory of Genomics and Proteomics, National Institute for Longevity Sciences, Obu, Japan

Rac1 and Cdc42, members of the Rho family GTPases, control diverse cellular processes such as cell migration and morphogenesis through their effectors. Among the effectors, IQGAP1 plays pivotal roles in the establishment of cytoskeletal architectures and intercellular adhesions. However, its roles remain to be clarified, especially in neuronal cells. Here, we have identified IQGAP3 as a novel member of the IQGAP family. IQGAP3 is distributed predominantly in brain tissue. We also found that IQGAP3, an effector of Rac1 and Cdc42, associates directly with actin filaments and accumulates asymmetrically at the distal region of axons in hippocampal neurons. The depletion of IQGAP3 impairs neurite or axon outgrowth in neuronal cells, but that of IQGAP1 does not. Furthermore, IQGAP3 is indispensable for Rac1/Cdc42-dependent neurite outgrowth. Taken together, these results indicate that IQGAP3 can link the activation of Rac1 and Cdc42 with the cytoskeletal architectures during neuronal morphogenesis.

P1-N-038

Search for the proteins which interact with N-terminal 126 amino acids of MAP1B

Fujiya Gomi, Yoko Uchida

RT for Geriatic Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

Previously we reported overexpression of MAP1B containing N-terminal 126 amino acids promoted neuronal death. To reveal the mechanism of MAP1B N-terminal induced neuronal death, we searched for the proteins that interact with N-terminal of MAP1B by two-hybrid system. Alpha-tubulin was found to interact with MAP1B N-terminal and their in vitro interaction was proved with pull-down assay. The interaction of tubulin and MAP1B N-terminal has not yet been reported. Beta-tubulin was also found to interact with MAP1B N-terminal. When β tubulin was divided in 2 fragment at between amino acid 213 and 214, there was no interaction between β tubulin fragments and MAP1B N-terminal. Interaction needs the continuous region over aa 213 and 214.There were much proportion of round formed COS7 cells in N-terminal containing MAP1B transfected cells than in N-terminal lacking MAP1B transfected cells. There might be some interference in interaction between MAP1B and tubulin in cells express MAP1B containing N-terminal.

P1-N-039

Nitric oxide protects microglia from H_2O_2-induced apoptosis through a cGMP-dependent mechanism.

YOSHITAKA KOUNO, YASUHIRO YOSHIOKA, NOBUO TAKEDA, YU OSHIMA, AKIKO YAMAMURO, SADAAKI MAEDA

Dept. Pharmacotherap., Faculty Pharmaceut. Sci., Setsunan Univ.

Astrocytes and microglia play an important role in neuroprotection against oxidative stress in the central nervous system (CNS). Nitric oxide (NO) has been known to act as a neurotransmitter and neuromodulator in the CNS. It has also been reported that NO acts as an antioxidant and protects neurons from oxidative damage in the CNS. In this study, we investigated the cytoprotective effect of NO on hydrogen peroxide (H_2O_2)-induced cell death in mouse microglial cell line BV-2, human astrocytoma cell line U-251 MG, rat primary microglia and astrocyte. Cell viability was determined by a colorimetric 3,4,5-dimethylthiazol-2-yl-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) assay, and apoptotic nuclear fragmentation was estimated by Hoechst 33342 staining. Pretreatment with an NO donor, sodium nitroprusside (SNP) or 1-hydroxy-2-oxo-3,3-bis-(2-aminoethyl)-1-triazene (NOC18), at a low concentration for 24 h reduced the H_2O_2-induced death and nuclear fragmentation in BV-2 cells. On the other hand, pretreatment with SNP or NOC18 did not affect H_2O_2-induced death in U-251 MG cells. In BV-2 cells, LY83583 and ODQ, soluble guanylate cyclase inhibitors, abrogated the cytoprotective effects of SNP and NOC18. Dibutyryl cGMP, a cell-permeable cGMP analogue, attenuated H_2O_2-induced death and nuclear fragmentation in BV-2 cells. Pretreatment with SNP, NOC18 or dibutyryl cGMP prevented H_2O_2-induced cell death in primary microglial cells, but not in primary astrocytes. These results indicate that NO at a low concentration protects microglia from H_2O_2-induced apoptosis through the production of cGMP.

P1-N-040

Interleukin-6 induces prostaglandin E_2 synthesis in cultured mouse astrocytes

TOSHIYUKI CHIKUMA[1], TETSUYA YOSHIMOTO[1], MASAHIRO OHBA[1], TAKESHI KATO[2], MAKOTO SAWADA[3], HIROSHI HOJO[1]

[1]Department of Hygienic Chemistry, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan, [2]Laboratory of Molecular Recognition, Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University, Yokohama, Japan, [3]Department of Brain Life Science, Research Instiute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

The physiological function of interleukin-6(IL-6) within the central nervous system(CNS) is complex; IL-6 exerts neurotrophic and neuroprotective effects, and yet can also function as a mediator of inflammation, demyelination, and astrogliosis, depending on the cellular context. However the roles of IL-6 in astrocytes are poorly understood. In the present study, we investigated the effect of the anti-inflammatory cytokine IL-6 on the production of inflammatory mediator, prostaglandin E_2(PGE_2) in murine astrocytes. IL-6 stimulated PGE_2 production in a time- and concentration-dependent fashion via a rapid and transient induction of cyclooxygenase-2(COX-2) mRNA, followed by COX-2 protein synthesis. IL-6 may act on the nervous system by interacting with its specific soluble IL-6 receptor(sIL-6R) and the signal transducer gp130. Simultaneous treatment of IL-6 with sIL-6R caused marked induction of PGE_2 synthesis, and this effect was suppressed by adding neutralizing antibody against sIL-6R. Furthermore, the mouse gp130 antibody suppressed the PGE_2 formation induced by IL-6 as well as IL-6/sIL-6R complex in a dose-dependent manner. These results indicate that IL-6/sIL-6R and the signal transducer gp130 play an important role in the regulation of COX-2 expression and the following PGE_2 formation in murine astrocytes, and IL-6 is an important regulator of immune and inflammatory processes in the CNS.

P1-N-041

Prostaglandin E_2 induces Interleukin-6 synthesis via EP4 prostanoid receptor in mouse astrocytes

MASAHIRO OHBA[1], TOSHIYUKI CHIKUMA[1], TETSUYA YOSHIMOTO[1], TAKESHI KATO[2], MAKOTO SAWADA[3], HIROSHI HOJO[1]

[1]Department of Hygienic Chemistry, Showa Pharmaceutical University, Tokyo, Japan, [2]Laboratory of Molecular Recognition, Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University, Yokohama, Japan, [3]Department of Brain Life Science, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

Fever is a common response of the body to various stresses such as infection and inflammation. Prostaglandin E_2 (PGE_2) may be a neural mediator in fever generation. PGE_2 exerts its biological actions via EP receptors, which are divided into four subtypes of EP1, EP2, EP3 and EP4. Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine produced by a variety of cells including monocytes/macrophages, endothelial cells and activated T cells. IL-6 is considered to be the major endogenous pyrogen. However, the roles of IL-6 and PGE_2 in astrocytes are poorly understood. In this study, we characterize the intracellular pathway involved in PGE_2 induced IL-6 synthesis in cultured mouse astrocytes. PGE_2 stimulated IL-6 production in a time- and concentration dependent manner via a rapid and transient induction of IL-6 mRNA. We investigated the presence of EP receptor in mouse astrocytes using PCR analysis. In mouse astrocytes, the mRNAs for EP2 and EP3 receptors were undetectable, while the mRNAs for EP1 and EP4 receptor were expressed. Both 17-phenyl trinor PGE_2, an EP1 receptor agonist, and PGE_1 alcohol, the EP4 receptor agonist enhanced IL-6 mRNA levels, suggesting an involvement of EP1 and EP4 receptors. Since EP4 receptor is coupled to elevation of intracellular cAMP, the mechanism of IL-6 production by PGE_2 was investigated using forskolin, an adenylate cyclase activator, and dibutyryl cAMP (dbcAMP), cAMP analog. Forskolin and dbcAMP enhanced IL-6 synthesis, whereas H-89, a protein kinase A inhibitor, had no suppressive effect on PGE_2 induced IL-6 production. These results suggest that PGE_2 induces IL-6 via an EP4 receptor and may not be dependent on cAMP-PKA signal transduction pathway in mouse astrocytes.

P1-N-042

Expression of annexin 2 and its functionally related proteins in murine sciatic nerve

AKIKO HAYASHI, AYAKA SUZUKI, KATSUMASA YAMAGISHI, TOMIKO HOSHI, HIROKO BABA

Department of Molecular Neurobiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

Annexin 2(AX 2) is a 36 kDa calcium-dependent phospholipid-binding glycoprotein, which is present both in intra- and extracellular compartments. AX 2 has been known to exert potent anti-inflammatory effects through inhibition of phospholipase A2 (PLA2), and also serve as a cell surface receptor for tissue plasminogen activator (tPA). The expression of this protein is upregulated in some pathological conditions, suggesting that AX 2 may act as a potent regulator. From our previous study, AX 2 is expressed in myelinating Schwann cells in the murine peripheral nervous system (PNS). AX 2 protein is concentrated in Schmidt-Lantermann incisures (SLI) and paranodal regions in normal animals. In order to clarify the functional role of AX 2 in normal as well as various pathological myelin conditions, we examined AX 2 and its functionally related proteins, S100A10, PLA2, and tPA. The two myelin mutants, Shiverer and sulfatide-deficient mice, were used. In both mutants, the numbers of SLI were increased as previously reported. Interestingly, the amount of AX 2 was markedly increased in each incisures. From double immunolabeling study, S100A10 was colocalized with AX 2 in these regions. In addition, AX 2, S100A10 and PLA2 were all significantly increased in the disrupted paranodes of sulfatide deficient mice compared to those in wild type, in which PLA2 was hardly detected. Since AX 2 is known to inhibit PLA2 and help membranous stabilization, marked increase of this protein may be important in these abnormal myelin conditions.

P1-N-043

Hsp27 and 1-cys peroxiredoxin increase in paranodal mutant sulfatide-deficient mice.

AYAKA SUZUKI, AKIKO HAYASHI, YOSHIHIDE YAMAGUCHI, HIROKO BABA

Department of Molecular Neurobiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Tokyo, Japan

The cerebroside sulfotransferase knockout (CST KO) mice lack one of the major glycolipids, sulfatide, in myelin and display neurological symptoms. These mice exhibit disrupted paranodal junction and dislocations of axonal ion channels in addition to sodium channel subtype change. Previously, we examined protein composition of spinal cord in 22-week-old CST KO mice by two-dimensional electrophoresis (2-DE) and mass spectrometric analysis to clarify the molecular changes under the sulfatide-deficient condition. Heat shock protein 27 (Hsp27) and 1-cys peroxiredoxin were found to be elevated in CST KO mice. Hsp27 was especially increased in reactive astrocytes in white matter, and the elevation levels of this protein were well-correlated to the neurological symptoms. In present study, we analyzed 1-cys peroxiredoxin by western blot and immunohistological analyses. As a result, 1-cys peroxiredoxin was upregulated both in white and gray matter astrocytes of 22-week-old CST KO mice, which was different from the staining pattern of Hsp27. In order to know whether these changes are related to sulfatide-deficient conditions, we then compared the spinal cords from CST KO mice with another hypomyelinating mutant, shiverer mice. In shiverer mice, white matter astrocytes showed remarkable increase of GFAP staining intensities, which was almost comparable to those observed in CST KO mice. Hsp27 was also increased in the white matter astrocytes of shiverer mice. These results suggest that the change of astrocytes in CST KO mice is not directly related to sulfatide deficiency but probably due to paranodal disruption. Thus, the defect of paranodal junction itself may cause the similar reaction of white matter astrocytes as seen in severe hypomyelinating condition.

P1-N-044

Poly I:C injection in pregnancy causes hypomyelination in the hippocampus, but not in the cortex.

MANABU MAKINODAN[1,2], KOUKO TATSUMI[2], TAKAYUKI MANABE[2], TAKAHIRA YAMAUCHI[1,2], ERI MAKINODAN[2], SHIGERO SHIMODA[1], TOSHIFUMI KISHIMOTO[1], AKIO WANAKA[2]

[1]The Department of Psychiatry, Nara Medical University, Kashihara, Japan, [2]Nara Medical University, Kashihara, Japan

Polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) elicits maternal immune response similar to anti-viral ones. Recent studies demonstrated that poly I:C injection into pregnant mice resulted in behavioral changes including deficits in prepulse inhibition in the offspring, rendering this system an animal model of schizophrenia. In the present study, we observed such behavioral abnormalities reproducibly in the experimental group born from poly I:C-injected mice, but not in the control group born from PBS-injected mice. They showed decreased myelination in the hippocampus at juvenile period with unaltered number of oligodendrocytes. On the other hand, myelination in the cerebral cortex did not significantly differ between the experimental and control mice. The hypomyelinaton in the hippocampus at the juvenile period may be a possible cause for the behavioral changes in later periods.

P1-N-045

Lactic Acidosis Induces Expression of Aquaporin 4 in Rat Astrocytes

TETSURO MORISHIMA[1], KAZUYA SOBUE[1], YUKO IIDA[1], MINEYOSHI AOYAMA[2], YUTAKA MIURA[2], HIROTADA KATSUYA[1], KIYOFUMI ASAI[2]

[1]Department of Anesthesiology and Medical Crisis Management, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan, [2]Department of Molecular Neurobiology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

Aquaporins(AQPs), water-transporting proteins, exist in many tissues and provide a key route for water movement. In the brain, AQP4 is expressed abundantly and is highly concentrated in astrocytes. A number of studies have indicated that AQP4 is involved in the formation of brain edema, but little is known about the molecular mechanisms. On the other hand, it is widely accepted that lactic acidosis plays an important role in the formation of brain edema. In this study, we investigated whether lactic acidosis induces expression of AQP4 in cultured rat astrocytes.Effects of lactic acidosis on expression of AQP4 in astrocytes were investigated by adding various concentrations of lactic acid into culture medium. Changes of pH in culture medium and viability of astrocytes were monitored. Quantification of AQP4 expression was performed by semi-quantitative RT-PCR and western blot analysis.As a result, adding incremental dose of lactic acid from 15 to 45 mM resulted in fall of medium pH levels from 7.20 to 6.68. Lactic acidosis reduced the number of viable astrocytes in a concentration-dependent manner and increased expression of AQP4 protein in a concentration- and time-dependent manner without up-regulation of AQP4 mRNA levels.From our results it may indicate that "lactic acidosis-induced AQP4 expression" is mainly regulated by decrease in the degradation of AQP4 protein. This would be a new finding in regulatory mechanisms of AQP4 expression in the brain.

P1-N-046

Inhibition of activated microglia attenuates lipopolysaccharide-induced learning deficit in rats.

SACHIKO TANAKA[1], TOSHIOMI SHIBUTANI[1], HIROKAZU OHTAKI[2], SEIJI SHIODA[2], SATOSHI NUMAZAWA[1], TAKEMI YOSHIDA[1]

[1]Department of Biochemical Toxicology, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University, Tokyo, Japan, [2]Department of Anatomy, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

Inflammatory process in the brain may involve the activation of microglia and then leads to the development of neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Activated microglia releases inflammatory cytokines such as interleukine beta (IL-1β) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) that contribute to neurodegenerative process. We have designed the animal model of neuronal inflammation in order to study the contribution of activated microglia. We used lipopolysaccharide (LPS) to activate microglia. LPS injected into rat hippocampus CA1 region resulted in an increased production of IL-1β and TNF-α in the hippocampus. IL-1β-immunopositive cells were co-localized with immunostaining for CD11b when examined at 6 hr after LPS injection. Subacute treatment with LPS for 5 days caused long-term activation of microglia and induced learning and memory deficits in rats when examined with a passive avoidance test. However, histochemical analysis using TUNEL staining and HE staining showed that neuronal cell death was not observed under these experimental conditions. We found the decrease in [^{3}H]MK801 binding in the hippocampus by LPS treatment for 5 days. These results suggest that long-term activation of microglia induced by LPS results in a decrease of glutamatergic transmission that leads to learning and memory deficits without neuronal cell death. When antiinflammatory drugs such as ibuprofen and mynocycline were co-administered during LPS treatment, these drugs prevented LPS-induced learning deficit. This study demonstrated that inhibition of microglial activation might provide a novel approach for the treating the development of neurodegenerative disease leading to memory deficit.

P1-N-047

Phorbol 12-myristate 13-acetate suppresses Ca^{2+}-depndent peptide hormone release from astrocytes.

MAKOTO ITAKURA, KEIICHI YASUDA, TSUKIKO SUGAYA, SAORI YAMAMORI, MASAMI TAKAHASHI

Department of Biochemistry, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

Astrocytes play important roles in brain for the neuronal survival and the brain inflammatory response. Recent studies revealed that astrocytes release various neurotransmitters and modulators such as glutamate, ATP, and D-serine by a Ca^{2+}-dependent exocytotic mechanism. They also release several cytokines and bioactive peptides, however, it is still poorly understood how these releases are regulated by intracellular signaling pathways. In order to know the regulatory mechanisms of peptide release from astrocytes, we transiently transfected human growth hormone (hGH) in cultured astrocytes. It has been well established that exogeneously expressed hGH was stored in large dense-core vesicles of PC12 cells and adrenal chromaffin cells, and was released by Ca^{2+}-dependent exocytosis of these vesicles. We found that EGFP-tagged hGH expressd in primary cultured astrocytes, was distributed in intracellular secretary vesicle-like components. A treatment of hGH-expressing astrocytes with ATP or ionomycin induced a profound release of hGH in a Ca^{2+}-dependent manner. Co-transfection of tetanus toxin light chain markedly suppressed the release, indicating that SNARE protein was involved in the release. Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA), a direct activator of protein kinase C (PKC), suppressed hGH release, and suppression was restored by PKC inhibitor, bisindolylmaleimide I. PMA caused the phosphorylation of synaptosomal-associated protein of 23kDa (SNAP-23), since the electrophoretic mobility of SNAP-23 was decreased after PMA treatment, and this mobility shift was suppressed by bisindolylmaleimide I. These results suggested that the release of peptide from astrocytes was negatively regulated by a PKC-dependent mechanism.

P1-N-048

Activation of microglia leads to deficit of learning and memory in mouse

HIROAKI KONDO[1], SACHIKO TANAKA[1], SEIJI SHIODA[2], SATOSHI NUMAZAWA[1], TAKEMI YOSHIDA[1]

[1]Department of Biochemical Toxicology, School of Pharmaceutical Science, Showa University, Tokyo, Japan , [2]Department of Anatomy, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

Microglia plays an important role in the brain immune system. Activation of microglia has been observed during the development of neurodegeneration diseases such as Alzheimer's disease. Activated microglia releases inflammatory cytokine such as Interleukin-1 beta (IL-1β) and Tumor necrosis factor alpha (TNF-α), and also produces oxygen and nitrogen-centered free radicals that contribute to the neurodegenerative process. However, it remains to be determined how activated microglia contributes to the survival of neuronal cells and neuronal function. Therefore we have designed the animal model of neuronal inflammation in order to study the contribution of microglial activation. And then we determined whether inflammation causes neurodegenerative and functional change in neuron. We used lipopolysaccharide (LPS) to activate microglia. LPS (20 μg/ 2 μl/injection) was injected into the mouse hippocampus CA1 region. Immunoreactivity for IL-1β was strongly detected in CA1 region at 6 hr after LPS injection. To identify IL-1β expressing cells, a double labeled immunohistochemical study was carried out between IL-1β and two cell markers, CD11b and GFAP. IL-1β immunopositive cells were co-localized with immunostaining for CD11b. These results suggest that IL-1β immunopositive cell were activated microglia. We demonstrated that subacute treatment with LPS for 5 days induced long-term activation of microglia and learning and memory deficits in animals when examined with a step-through passive avoidance test. Hippocampal sections were examined by HE staining to determine cell death. Neuronal cell death was not observed under these experimental conditions. These results suggest that activation of microglia by subacute LPS treatment leads to learning and memory deficits in mouse.

P1-N-049

Analysis of high molecular weight myelin proteins using 16-BAC/SDS-PAGE

YOSHIHIDE YAMAGUCHI, HIROKO BABA

Department of Molecular Neurobiology, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, Tokyo, Japan

Myelin is a unique structure that consists of multiple membrane layers. Since myelin has crucial roles in the CNS and PNS, the loss or damage of myelin results serious neurological diseases including demyelinating disease. A proteomic analysis of the myelin is one key approach to obtain a better understanding of the mechanism of dysmyelination, demyelination, and remyelination. In the last meeting, we demonstrated that a two-dimensional electrophoresis (2-DE) using the cationic detergent, benzyldimethyl-n-hexadecylammonium chloride (16-BAC), improved separation, resolution and identification of the myelin proteins. In the present study, we applied this 16-BAC/SDS-PAGE 2-DE for the further analysis of high molecular weight proteins in myelin fraction. In the comparison between the rat brain homogenate and the rat myelin fraction, the several spots were clearly enriched in the myelin fraction. These spots (MW > 100K) were previously difficult to be separated by standard immobilized pH gradient isoelectric focusing/SDS-PAGE 2-DE. One of separated spots was identified as unconventional myosin 1C (Myo1C) by MALDI-TOF mass spectrometry analysis. It is known that Myo1C is related to the exocytic pathway and the growth cone motility. This suggests Myo1C may be involved in the dynamic lipid transportation and/or the interaction with neuronal axons during myelin formation.

P1-N-050

Effects of neonatal exposure to tributyltin on sphingoglycolipid synthesis in the brain of rat

HISAKO KOJIMA, RIE MINETA, KAZUO NAKAMURA

Kitasato University Graduate School

Tributyltin (TBT) is an environmental pollutant. Previously, we found that neonatal exposure to TBT affected the expression of mRNAs of rat brain myelin proteins. In this study, we focused on the effect of TBT for synthesizing of sphingoglycolipids, especially gangliosides. Gangliosides are located on the surface of cell membranes, closely associated with neuronal membranes, and they are considered to play important roles in membrane-mediated processes such as recognition and signal transduction. Rats were injected TBT subcutaneously at the second day after birth. The brains ware collected at 3, 5, and 7 weeks of age. The mRNA level of glycosyltransferase was measured using a quantitative real-time PCR analysis. Total lipids were extracted from brains with a series of mixture of chloroform and methanol. Results are follows: (1) GlcCer synthesis UDP-glucosyltransferase, GalCer synthsesis UDP- galactosyltransferase (Gal-T), Sulfatide synthsesis sulfotransferase (Sul-T), lactosylceramide synthsesis Gal-T, GM3 synthesis CMP-sialyltransferase (ST), GM2 synthesis N-acetyl-galactosaminyltransferase, GM1 synthesis Gal-T, GD1a synthesis ST, HNK-1 carbohydrate epitope synthesis UDP-glucuronyltransferase and Sul-T were examined. Expression of GalCer synthase mRNA was enhanced at the stage of juvenile, but it was restored the same level of control. Significant reduction of mRNA levels of GlcCer synthase, sulfatide synthase, and GM2 synthase were observed in the brain of rats at 7 weeks of age. (2) Percentage compositions of phospholipids in the brains of TBT-exposed rats were almost same as that of control rats. (3) The TLC patterns of neutral glycolipids and gangliosides in the brain of TBT-exposed and control rats were not different.

P1-N-051

cAMP up-regulates expression of mRNA for a glutamine transporter in cultured neocortical astrocytes

SHUNSUKE KATO, MASATO OGURA, HIDEO TANIURA, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA

Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan

The view that the glutamine (Gln) transporter (GlnT/ATA1/SAT1/SNAT1) is a member of the system A transporter superfamily with ability to fuel the glutamate/Gln cycle at nerve terminals in glutamatergic neurons is prevailing. However, we have previously demonstrated similarly high expression of GlnT mRNA by rat brain neocortical astrocytes and neurons, with temperature-dependent [^{3}H]Gln accumulation sensitive to the system A transporter inhibitor. In the present study, we have attempted to demonstrate the possible modulation of GlnT gene expression in response to cyclic AMP in cultured rat neocortical astrocytes. Reverse transcription polymerase chain reaction revealed that sustained exposure to the adenylyl cyclase activator forskolin for 24 h led to a significant increase in GlnT mRNA expression in a concentration-dependent manner at concentrations above 5 μM in cultured astrocytes. Forskolin drastically stimulated the promoter activity of GlnT in a manner sensitive to a protein kinase (PKA) inhibitor in the rat astrocytic cell line C6 glioma cells, moreover, while deletion mutation analysis revealed that the stimulation of GlnT promoter activity was mediated by activator protein-1 (AP-1) site located upstream to cyclic AMP responsive element (CRE) on the GlnT gene promoter. Indeed, forskolin markedly stimulated promoter activity in a fashion sensitive to a PKA inhibitor in C6 glioma cells transfected with AP-1 reporter plasmid. These results suggest that cyclic AMP would upregulate mRNA expression of GlnT responsible for the incorporation of extracellular Gln into intracellular spaces across plasma membranes through the facilitation of its promoter activity at AP-1 site rather than CRE in cultured rat neocortical astrocytes.

P1-N-052

Isoform dependent effect of apolipoprotein E on cholesterol efflux

HIROHISA MINAGAWA[1], Jian-Sheng Gong[1], Kun Zou[1], Katsuhiko Yanagisawa[1], Hiroyuki Saito[3], Lund-Katz Sissel[2], Phillips Michael[2], Makoto Michikawa[1]

[1]Deprt of Alzheimer's dis Res, NILS, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan, [2]University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, [3]Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan

Apolipoprotein E (apoE), a 34kDa protein, is major cholesterol transporter in the brain and is produced mainly by astrocyte. ApoE contains two major domains, 22-kDa N terminal domain and 10-kDa C terminal domain. The most common form is apoE3, which does not have domain interaction, whereas apoE4 has domain interaction. We reported that apoE induces lipid efflux in an isoform-dependent manner (Gong et al. JBC 2002). However, molecular mechanism underlying this isoform dependency remains undetermined. In this study, we determined whether the lower level of cholesterol efflux mediated by apoE4 is due to the formation of domain interaction.

We used apoE4 mutant, which contains Arg at position 112, but Glu at position 255 is replaced by Ala, and this protein loses its domain interaction. The level of cholesterol efflux from cultured neurons induced by apoE4 mutant recovered to a similar level to that by apoE3. The level of cholesterol efflux induced by 22-kDa N-terminal fragment of apoE was also apoE isoform, that is the order of the level of cholesterol efflux was apoE2(22kDa)>apoE3(22kDa)>apoE4(22kDa). However, the C terminal fragment of apoE did not induce cholesterol efflux.

The results show that the lower ability of apoe4 in cholesterol efflux is due to the presence of domain interaction. However, at present, one cannot explain a mechanism, by which apoE(22kDa) isoform-dependently induces cholesterol efflux, because apoE(22kDa) has only N-terminal domain, and further study is needed to clarify this.

P1-N-053

Developmental and regional expression pattern of prickle in the mouse brain.

HIROAKI OKUDA[1,2], Shingo Miyata[1,2,3], Yasutake Mori[1,2], Tsuya Taneda[1,2], Aoi Kousaka[1,2], Masaya Tohyama[1,2,3]

[1]Dept. of Anatomy and Neuroscience, Graduate School of Medicine, OSAKA University, Osaka, Japan, [2]21st COE program, Tokyo, Japan, [3]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka, Japan

The mouse prickle1 and 2 genes have previously been identified in mouse genome draft sequences; however, in the case of both these genes, exon 1 corresponding to the 5´ untranslated region that regulates the alternative splicing has not been identified. In this study, we identified one 5´ short untranslated exon in the prickle1 transcripts and two 5´ short untranslated exons in the prickle2 transcripts. It is believed that the prickle protein is involved in the establishment of planar cell polarity (PCP). However, our experiments on tissue expression and ontogenetic analysis have revealed that the prickle1a, 2a, and 2b are also abundantly expressed in various organs of adult mice. Furthermore, in order to understand the function of the prickles, we examined the expression pattern of prickle1 and 2 genes in the mouse brain during embryonic development and adulthood by using in situ hybridization method. The prickle genes were detected strongly in the cortical plate at E14 and outer layer of dentate gyrus at P7. These results indicate that prickle proteins play an important role in the adult stage in addition to their role in the embryonic stage.

P1-N-054

NGF-stimulated neurite outgrowth requires activation of Ras/PI-3K/Akt pathway(s) in PC12D cells

ERIKA JIN, MAMORU SANO

The Department of Molecular Pharmacology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Neurotrophic factors promote the survival and differentiation of a variety of neurons in the central and peripheral nervous systems. Recent studies indicate that two of these signaling pathways, PI-3K/Akt and MEK/MAPK, are the major effectors of Nerve growth factor (NGF) and Ras-activated survival. Also Rac1, Cdc42 and GSK-3β are target of PI-3K in the signal transduction of neurite outgrowth. A subline of PC12 cells, PC12D cells, extends neurites within several houres in response not only to NGF but also to dbcAMP and staurosporine. Then, signaling pathways were studied in relation to the outgrowth of neurites in PC12D cells in immunofluorescence and immunoblotting experiments. Wortmannin, Akt inhibitor(V) and GSK3β inhibitor(SB425286) suppressed neurite growth in only NGF-treated cells. The outgrowth of neurites by NGF were inhibited both by expression of dominant-negative Rac1 and by expression of mutant Ras. But expression of dominant-negative Cdc42 did not inhibit neurites outgrowth by NGF. Immunoblotting studies revealed that amount of phosphorylated Akt was not elevated by NGF in mutant Ras expressing cells. These results suggest that NGF dependent neurite outgrowth occurred through a mechanism involving activation of Ras-PI-3K pathway, while dbcAMP and staurosporine dependent neurite growth might be induced in different pathway(s).

P1-N-055

Cooperative functions of PRMT1 and CARM1 in neuronal differentiation of Neuro2a cells.

SHINGO MIYATA[1,2,3], Yasutake Mori[1,3], Tsuya Taneda[1,3], Hiroaki Okuda[1,3], Aoi Kousaka[1,3], Masaya Tohyama[1,2,3]

[1]Department of Anatomy & Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan, [2]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka, Japan, [3]21st COE program, Tokyo, Japan

Neurite outgrowth is extremely important for the formation of the neuronal circuit. Most of previous studies on neurite outgrowth have focused on signal transduction processes such as phosphorylation and acetylation. However, few studies have focused on other molecular mechanisms. Recent progress in understanding the nature of protein arginine N-methyltransferases (PRMTs) have given rise to the possibility that protein methylation plays an important role in signal transduction during neuronal differentiation. Here, we show that protein arginine methylation plays a pivotal role in neurite outgrowth. Our results revealed the following: (i) PRMT1 accumulates in the nucleus during neural differentiation of Neuro2a cells; (ii) CREB binding protein (CBP) methylation is induced during neural differentiation; and (iii) Cooperative functions of PRMT1, co-activator associated arginine methyltransferase 1 (CARM1), CBP and p53 induces the binding of p53 to the promoter region of btg2 to increase Btg2 production, thereby resulting in neurite outgrowth. These results indicate that protein arginine methylation is an important event in the formation of the neuronal circuit.

P1-N-056

The Proteomic and the Systematic Immunostaining Analyses of the Growth Cone Proteins

MOTOHIRO NOZUMI[1,3], TETSUYA TOGANO[1,2], MASATO TAOKA[4], TOSHIAKI ISOBE[4], HISASHI KOGA[5], MICHIHIRO IGARASHI[1,3]

[1]Div Mol Cell Biol, Grad Sch Med Dent Sci, Niigata Univ, Niigata, Japan, [2]Ophthalmol, Grad Sch Med Dent Sci, Niigata Univ, Niigata, Japan, [3]Trans-diciplinary Res Program, Niigata Univ, Niigata, Japan, [4]Dept Chem, Grad Sch Sci Eng, Tokyo Metropol Univ, Tokyo, Japan, [5]Kazusa DNA Res Ins, Chiba, Japan

Proteomics is a powerful method to understand the molecular composition of a given cell or a compartment of the cell. We applied this method to the growth cone from the rat forebrain, and we identified more than several hundred proteins there. Although the proteins have been determined using the powerful methods, the localization of each protein in the neuron should be confirmed; thus, we checked the immunostaining in the cultured rat cortical neurons. Currently, we have already performed the immunocytochemistry concerning more than 150 identified proteins including cytoskeletal components, signaling molecules, receptors, and cell adhesion molecules, and all of them are positively stained in the growth cone area. By quantitative analyzing the fluorescent intensity using the digital imaging, we classified the growth cone proteins into several groups. We have found more than proteins specifically localized in the growth cone by this analysis.

P1-N-057

Differential distribution of actin-binding proteins in the growth cone of hippocampal neurons

TOSHIYUKI MIZUI, MICHIHITO KATAYAMA, KENJI HANAMURA, TOMOAKI SHIRAO

Department of Neurobiology and Behavior, Gunma University Graduate School of Medicine

The regulation of neuronal cytoskeleton is thought to be involved in axon and dendrite outgrowth. In the present study, we examined the localization of various cytoskeletal proteins in neurons during early postnatal development. We prepared the low density cultures of rat hippocampal neurons from 18-day embryo using Banker method. After 1-2 days in vitro (DIV) the cells were immunostained with various antibodies against actin-associated proteins, those against microtubule-associated proteins, and that against neurofilaments. Fluorescent microscopy observation revealed that F-actin, gelsolin, and drebrin E were highly concentrated in growth cones, but not in somata. Although F-actin was localized at the peripheral region and the actin arc of the central region, gelsolin and drebrin E were differentially localized in the growth cone. Gelsolin was localized at the peripheral region of growth cones, and drebrin E was localized at the actin arc of their central regions. In addition, we found that neurabin I was also localized in the actin arc but not in the peripheral region of growth cones, although neurabin I was also concentrated in somata. These data raised the possibility that drebrin and neurabin I contributed to neurite outgrowth and growth-cone motility. To investigate this possibility, we overexpressed drebrin E in the cultured neurons at DIV1, and fixed the transfected cells at DIV2. Overexpression of drebrin E diminished the size of growth cones. Quantitative analysis revealed that overexpression of drebrin E increased the length of longest neurites and the number of neurites around somata. These results suggest that drebrin accumulation in growth cones promotes neurite outgrowth at early developmental stages.

P1-N-058

Recovery from memory disorder by Kampo formula Kihi-to in Alzheimer's disease model mice

RIE NAITO, Chihiro Tohda, Takako Yokozawa

Division of Biofunctional Evalution, Research Center for Ethnomedicine, Institute of Nature Meicine, University of Toyama

We investigated effects of Kampo formula Kihi-to on memory disorder using Alzheimer's model mice.Aβ(25-35) (25 nmol) or Aβ(35-25) (25 nmol, as control) was injected once into the right ventricle of male ddY mice (6 weeks old).Ten days after an i.c.v. injection of Aβ, water extract of Kihi-to (100, 1000 mg/kg/day) was administreted orally once daily for 12 days. Seven days after the drug administration, memory acquisition tests were performed for 5 days, and the memory retention test was performed 3 days after the last training session.Escape latency decreased with each trial day in control mice.By contrast, the escape latency didn't decrease in Aβ(25-35)-injected and vehicle-treated mice.Kihi-to-treated groups (100, 1000 mg/kg/day) showed significant improvement of the escape latency.In the memory retention test, the number or crossing over the platform position significantly decreased in Aβ(25-35)-injected mice compared with control ones, while the administration of Kihi-to significantly increased the crossing numbers at the similar level as a control group.Immunohitochemistry showed that axons, dendrites and synapses significantly decreased in the hippocampus and cerebral cortex in brains of Aβ(25-35)-injected mice.In addition, myelins decreased also in the corpus callosum and striatum. In Kihi-to-treated mice, these decreases of axons, dendrites, synapses and myelins were almost recovered.These results suggest that the oral administration of Kihi-to improves Aβ(25-35)-induced memory impairment as a result of neurite and synapse reconstruction.The mechanism of the multi function of Kihi-to is under investigation.

P1-N-059

Sema4D accelerates NGF-dependent neurite outgrowth

MIZUE TAKAHARA, SHINOBU INAGAKI

Group of Neurobiology,School of Allied Health Science,Osaka University Faculty of Medicine,Osaka,Japan

Semaphorins are a large family of secreted and transmembrane molecules showing many physiological functions. Semaphorin 4D (Sema4D) was identified as a transmembrane member of semaphorin family of vertebrate. Sema4D is enriched in the neuronal and immune tissue. Semaphorins were primarily found as repulsive molecules that retract growing axons. However, recently it was revealed that these had also functions as attractive factors to grow axons depending on neuron types or developing stages. For example, we previously showed that Sema4D stimulated axonal outgrowth of embryonic dorsal root ganglion (DRG) neurons in stead of retraction. Sema4D acted as an attractive cues in a nerve growth factor (NGF)-dependent manner in these neurons. In this study, we investigate whether Sema4D itself activates NGF receptor, TrkA or it stimulates NGF-triggered activation of TrkA, by using HEK293 cells transfected with trkA and/or plexinB1, the receptor of Sema4D. We found that Sema4D accelated NGF-induced activation of TrkA when cells were transfected with trkA and plexinB1, but did not when cells were transfected with trkA alone.

P1-N-060

Deficiency in presenilin-1 and -2 promotes maturation and cell surface expression of integrin β1

KUN ZOU[1,2], Hirohisa Shiraishi[1], Hiroto Komano[1], Katuhiko Yanagisawa[1], Makoto Michikawa[1]

[1]National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of Alzheimer's Disease Research, Obu, Japan, [2]Japan Society for The Promotion of Science, Tokyo, Japan

Presenilins (PS) are multiple functional molecules, form the catalytic subunit of γ-secretase complex that produces amyloid-β protein (Aβ), a peptide important in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), and plays important role in modulating trafficking and maturation of a set of membrane proteins. We found that integrin β1 maturation markedly increases in PS1 and PS2 deficient fibroblasts and intermediately increases in PS1 or PS2 deficient cells. Subcellular fractionation analyses demonstrate that integrin β1 maturation increases in the Golgi apparatus. Moreover, all increased mature form of integrin β1 is delivered to cell surface, whereas immature integrin β1 or integrin β1 core protein is not. PS1 and PS2 deficient fibroblasts exhibited increased adhesion to fibronectin or laminin-coated culture dish. It is notable that integrin β1 exhibited the opposite features of nicastrin in terms of maturation and trafficking from ER to Golgi in PS1 and PS2 deficient cells. Our results therefore suggest that PS regulates maturation of membrane proteins bi-directionally and regulates cell adhesion by regulating integrin β1 maturation.

P1-N-061

Molecular interaction and distributions of Caspr2 and carboxypeptidase E in central nervous system

SHIGERU OISO[1], TOSHITAKA FUTAGAWA[1], KENTARO NISHIDA[1], YOSHIHISA ISHIHARA[1], SATOSHI KUCHIIWA[2], YASUO TAKEDA[1], KATSUSHI YAMADA[1]

[1]Dept Clinical Pharm & Pharmacol, Kagoshima Univ Grad Sch Med, Kagoshima, Japan., [2]Dept Laboratory for Neuroanatomy, Kagoshima Univ Grad Sch Med, Kagoshima, Japan.

Caspr2 (contactin associated protein 2), a member of Caspr family in mammals, is well known as a cell adhesion molecule that cis-interacts with TAG-1 and functionally associates with shaker type potassium channel at jaxtaparanodal region of myelins. In order to better understand the characteristics of Caspr2 for the brain organaization and functions, we have been trying to find a key molecule that associated with the intracellular region of Caspr2 by using Yeast Two-Hybrid system. We have found that carboxypeptidase E (CPE) strongly binds to that of Caspr2. In this study, we investigated 1) distributions and colocalization of CPE and Caspr2 in rat brain and 2) molecular interactions of them in *vitro and in vivo*.

We at first confirmed a direct interaction of Caspr2 with CPE by GST-pull down assay. We next performed immunoprecipitation to detect a functional interaction between these two molecules in rat brain and detected a CPE-like immunoreactivity in the immunoprecipitant from 1 month-old rat brain lysate by using anti-Caspr2 antiserum. By Western blot analyses for the distributions of Caspr2 and CPE, we found that both were predominantly expressed in CNS, and they were widely distributed in thalamus, hypothalamus, hippocampus, cerebral cortex and other nuclei in rat brain. In the analyses for subcellular and lipid raft distributions, both of Caspr2 and CPE were dominantly localized in Golgi/ER fraction and a part of them were colocalized in cortical lipid raft. CPE is known as a sorting receptor at the trans-Golgi network (TGN) by the association with lipid rafts. We have been currently investigating the detailed distributions and colocalization of both molecules in rat brain by using double immunostaining.

P1-N-062

Roles of TAG-1 and Caspr2 in the Molecular Organization of Juxtaparanodal Region of Myelinated Axon

YASUSHI SHIMODA, YUKI OGATA, CHIZU KANEDA, HIDEHIRO UEDA, KAZUTADA WATANABE

Department of Bioengineering, Nagaoka University of Technology

Myelinated axons are organized into distinct domains. Formation and maintenance of paranodal junction that separates the node of Ranvier from internode require the molecular complex consisting of contactin and Caspr in the axolemma and neurofascin 155 expressed by glial cells. In the juxtaparanodal region, shaker-type K^+ channels are clustered and colocalized with TAG-1 of the contactin family, and Caspr2. Recently we have reported that TAG-1 determines the molecular organization of the juxtaparanode, and proposed a model in which TAG-1 interacts with Caspr2 in the axolemma in cis and with another TAG-1 in the glial membrane through homophilic interaction in trans (J. Cell Biol. 162, 1161-1172, 2003). In this study, to analyze the detailed mechanism of juxtaparanodal complex, we observed in vitro myelination in the transfected primary cell culture. Cortical neurons were isolated from mice at postnatal day 2 and dispersed on PLL-coated coverslips mixed with either neurons or oligodendrocyte precursor cells transfected with GFP expression plasmid. Cultures were maintained in the serum-free media for three weeks and stained with Kv1.1. Combination of cells from the wild-type and TAG-1-deficient mice revealed that the homophilic cis-interaction of TAG-1 is indispensable to the clustering of K^+ channels on juxtaparanodal region. We also analyzed roles of the intercellular domain of Caspr2 in juxtaparanodal complex by observing myelination in the primary cell cultures mixed with Caspr2 mutant-transfected neurons.

P1-N-063

Does Caspr3 Interact with Any Member of Contactin Family?

MASAKI TAKAGI, Manabu Toyoshima, Yasushi Shimoda, Kazutada Watanabe

Department of Bioengineering, Nagaoka University of Technology, Niigata, Japan

Caspr and *contactin* family members are neural recognition molecules expressed in the developing nervous system. Caspr and contactin families consist of five and six members, respectively. In the Caspr family, Caspr associates with contactin at paranode of the myelinated axons and plays essential role in the formation and maintenance of the paranodal structure. As for Caspr2, another member of the Caspr family, we reported that it forms a complex with TAG-1 of the contactin family, and localizes K+ channels to the juxtaparanode of the myelinated axons (J. Cell Biol. 162, 1161-1172, 2003). However, functions of Caspr3, Caspr4 and Caspr5 remain to be studied. Since both Caspr and Caspr2 function as a complex with one of the contactin family members, it is possible that other member of Caspr family associates with any of the contactin family and plays important roles in the neuron-glia interaction. In this study, we examined whether Caspr3 interacts with contactin family members or not.Rat Caspr3 cDNA was cloned by RT-PCR and tagged with the short sequence of hemagglutinin (HA) at the C-terminus. The Caspr3-HA was coexpressed with each of the contactin family in HEK293T cells. Lysates of the transfected cells were immunoprecipitated with the antibody against HA, and then subjected to Western blotting to detect each of the contactin family members. Co-immunoprecipitation assay strongly suggested the cis-interaction between Caspr3-HA and some members of contactin family. We are now analyzing the interaction in detail.

P1-N-064

Chondroitin sulfate of neuroglycan C, a CNS-specific transmembrane proteoglycan

SACHIKO AONO, YOSHIYUKI KURODA, YOSHIHITO TOKITA, FUMIKO MATSUI, KANAKO HIRANO, ATSUSHI SUZUKI, KEIKO NAKANISHI, MICHIRU IDA, ATSUHIKO OOHIRA

Department of Perinatology, Institute for Development Research, Aichi Human Service Center, Kasugai, Japan

Neuroglycan C (NGC), a membrane-spanning chondroitin sulfate proteoglycan that is predominantly expressed in the brain, is a typical part-time proteoglycan (PG) that changes its structure from a PG form to a non-PG form during the development of the cerebellum and retina. Modification of the NGC core protein with chondroitin sulfate (CS) is also differently regulated depending on cell lines. In the present study, CS glycosylation was investigated using primary culture system. As primary cultured astrocytes from cerebral cortices expressed NGC-I mRNA among four transcripts for NGC splice variants (NGC-I, -II, -III, and -IV), they were expected to express a PG form of NGC. However, the astrocytes expressed largely a non-PG form of NGC, and this was different from primary cultured neurons, which express NGC-I in a PG form. These results suggest that CS glycosylation of NGC is regulated differently depending on cell types. Thinking that chaperons may be related to CS glycosylation of NGC, cDNAs of GRP78 (one of chaperons) and NGC were co-introduced into Neuro 2a cells. Clones that express differently-CS-glycosylated NGC were obtained.

P1-N-065

Expression of SDF-1a /CXCR4 and neural stem cells after traumatic brain injury in rat

TATSUKI ITOH[1], TAKAO SATOU[1,2], HIROYUKI ITO[1]

[1]Department of Pathology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan, [2] Division of Hospital Pathology, Hospital of Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

We found neural stem cells (NSC) around damaged areas after traumatic brain injury (TBI) in rat. Moreover, NSC expressed CXCR4 that is a receptor of the chemokine stromal cell-derived factor-1a (SDF-1a). Here, we immunohistochemically investigated the chronological changes in expression of SDF-1a /CXCR4 and NSC after TBI in rat, which has not previously been reported. Brain injury above the dura matter was initiated in 10 week old Wistar rats with a pneumatic control injury device. After TBI, chronological changes in the expression of SDF-1a /CXCR4 and NSC were immunohistochemically investigated Just after brain injury, SDF-1a-positivity was seen around the damaged area. At 1 day post TBI, a few SDF-1a-positivity was seen co-localized with MAP-2 staining. There were nestin-positive cells at 1 to 7 days after TBI. Further, at 3 days after TBI there were many CXCR4-positive cells that possessed CXCR4-positive cytoplasm and projections. CXCR4-immunopositivity co-localized with nestin staining. Some of the CXCR-4 immunopositivity also co-localized with neurofilament staining. At 7 days after TBI, there were many CXCR4-immunopositive fibers encircling the damaged area and co-localizing with neurofilament staining. It was postulated that SDF-1a, which was seen in the damaged area after TBI, guides NSC toward the damaged area. Further, it has been reported that SDF-1a acts on neurons and contributes to neuronal regeneration in vitro. Our data indicated that SDF-1a contributed to neuronal regeneration after TBI in rat. It is thought that control of SDF-1a/CXCR4 that exists around a damaged area may ameliorate brain dysfunction induced by brain injury.

P1-N-066

Enhanced neurogenesis after neuronal injury in olfactory bulb of mice

KOICHI KAWADA, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita

Dept. pharmacol, Setsunan Univ, Osaka, Japan

The subventricular zone (SVZ) contains undifferentiated cells, which leave from the SVZ and migrate to the olfactory bulb (OB) via the rostral migratory stream throughout life. We have already shown that trimethyltin (TMT) causes neuronal injury in the hippocampal dentate gyrus, olfactory bulb, and anterior olfactory nucleus (AON). In this study, we examined neurogenesis in OB and AON after TMT treatment in mice. ddY mice were given TMT (2.8 mg/kg) to prepare slices for an immunohistochemical analysis using antibodies against single-stranded DNA (ssDNA), Musashi1, NeuN, and 5-bromo-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (BrdU). Positive cells immunoreactive to ssDNA markedly increased in the OB and AON on days 1 and 2, respectively, after TMT treatment. Positive cells immunoreactive to BrdU markedly increased in the OB and AON on days 2 and 4 after TMT treatment. Double staining of BrdU and NeuN in the OB revealed that BrdU was not incorporated into mature neurons on day 2 after the treatment. Further double staining in the OB indicated that BrdU was co-localized within the cells positive to Musashi1, which a marker for neural stem cells on day 2 after the treatment. In vitro experiments, neural progenitors were observed in cultures of cells obtained from the OB of animals treated with TMT. These results suggest enhanced neurogenesis in OB and AON after neuronal injury induced by TMT.

P1-N-067

Effects of glutathione depletion on proliferative activity in neural progenitor cells

MASANORI YONEYAMA, KIYOKAZU OGITA

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, Osaka, Japan

We evaluated the effects of glutathione depletion on proliferative activity in neural progenitor cells. Neural progenitor cells were prepared from the hippocampus of 15-days-old embryonic mice by culturing in DMEM/F12 medium for 9 days in vitro (DIV) under the 3 different conditions in the presence of bFGF alone, EGF alone, or bFGF and EGF. Marked round spheres were formed from cells adhered to each other under the culture conditions in the presence of EGF alone and bFGF/EGF, and then subsequently proliferated to form large neurospheres in proportion to the duration of cultivation. In contrast to that under these conditions, neurospheres failed to be formed by the culture in the presence of bFGF alone. Neural progenitor cells were cultured in DMEM/F12 medium containing bFGF/EGF resulted in the formation of round spheres immunoreactive to nestin in 9 DIV. These neurospheres cultured for 9 DIV were differentiated into the cells, which were expressed both MAP-2 or beta-tubulinIII and GFAP within 14 DIV in the absence of bFGF and EGF. To evaluate the effects of glutathione depletion on proliferation in the neural progenitor cells, buthionine sulfoximine (BSO) or 2-cyclohexen-1-one (CHO) were exposed into cultured neural progenitor cells for a period of 0-9 DIV. Treatment with BSO or CHO resulted in a marked reduction in endogenous glutathione in the cells. MTT assay revealed that the deletion of glutathione led to a marked decrease in surviving neurospheres cultured for 3-9 DIV. In addition of BSO at 10 μM and 50 μM resulted in a marked reduction in endogenous glutathione in the cells for 9 DIV. These results suggest that glutathione would positively regulate proliferative activity and/or survival in neural progenitor cells of the murine hippocampus.

P1-N-068

Nitric oxide synthase accerelates fish optic nerve regeneration after nerve injury

YOSHIKI KORIYAMA, RIE YASUDA, KEIKO HOMMA, SATORU KATO

Dept. of Mol. Neurobiol., Grad. Sch. of Med., Kanazawa University, Japan

In a previous paper (Devadas et al., Neurosci. Res.2001) we showed an increased activity of nitric oxide synthase (NOS) revealed by NADPH-diaphorase staining in the goldfish retina during goldfish optic nerve regeneration. The increase of NOS activity was only limited to the ganglion cell layer (GCL) in the fish retina after nerve injury. In the present study, to further elucidate molecular involvement of NOS in the optic nerve regeneration, we cloned a 490 bp cDNA fragment for goldfish neural NOS with a PCR method. The levels of NOS mRNA increased 5 days and peaked at 20-30 days, and then gradually returned to the control level by 60 days after injury. The period of 20-30 days after nerve injury corresponds to the axonal elongation stage in the goldfish optic nerve regeneration process. The cellular localization of this increase of NOS mRNA was only limited to the GCL. In retinal explant culture, dibutyric cyclic GMP (200 μM) and nitric oxide (NO) donor promoted neurite outgrowth, whereas L-NAME, a NOS inhibitor dose-dependently (200-400 μM) suppressed it from adult fish retinal ganglion cells (RGCs). These data strongly indicate that RGCs induce NOS transcripts and generate NO by themselves, and thereby NO stimulates nerve regeneration to the injured RGCs mediated via NO-cGMP pathway.

P1-N-069

Recovery of visual function in zebrafish after optic nerve injury revealed by GAP-43 expression

MIKIKO NAGASHIMA[1], TOMOYA NUNOME[2], TAKANORI MURAMATSU[2], KAZUHIRO MAWATARI[1], SATORU KATO[2]

[1]Div. of Health Sci. Grad. Sch. of Med., Kanazawa University, Kanazawa, Japan, [2]Dept. of Mol. Neurobiol., Grad. Sch. of Med., Kanazawa University, Kanazawa, Japan

Fish optic nerve can spontaneously regrow their axons and reinnervate the optic tectum after nerve injury. Finally, fish can completely restore the visual function. However, the exact time of initiation and termination of optic nerve regeneration was not well known. To determine whether there is a molecule regulating the initiation to termination of fish optic nerve regeneration, we investigated levels of growth-associated protein-43 (GAP-43), a marker protein of growth cone, in the zebrafish retina during optic nerve regeneration after axotomy. The levels of GAP-43 mRNA and protein showed a transient 8-fold increase 5-10 days and a sustained 4-fold increase 20-80 days and a gradual return to the control level by 100 days after axcotomy. The cellular localization of these increases of GAP-43 protein expression was only localized to the ganglion cell body and fiber layer with immunohistochemistry method. To understand the meaning of these transient and sustained increases of GAP-43 expression in the zebrafish retina, we analyzed two optokinetic and chasing behaviors in fish before and after optic nerve transection. The optokinetic behavior is in which fish can rotate against rolling white and black stripes. The chasing behavior is in which one fish chase the other. After optic nerve transection, the fish almost lose both the behaviors. Zebrafish rapidly recover the optokinetic behavior by 20 days and slonwly recover the chasing behavior by 100 days after axotomy. The period of 20 days and 100 days correspond to the arrival time of regenerating axons to the tectum, and to the recovery time of visual function, respectively. The present data strongly indicate that GAP-43 is a good marker for initiation to termination of fish optic nerve regeneration.

P1-N-070

Expression of retinoic acid metabolizing enzymes in goldfish retina during optic nerve regeneration

HIROYUKI SAKURAI[1], KAZUHIRO MAWATARI[1], TORU MATUKAWA[2], DAISUKE MURAYAMA[2], SATORU KATO[2]

[1]Sch.of Health Sci.,Grad.Sch.Med.,Kanazawa Univ.,Kanazawa,Japan ,
[2]Dept.Mol.Neurobiol.,Grad.Sch.Med.,Kanazawa Univ., Kanazawa, Japan

Unlike mammals, the fish optic nerve can regenerate their axons after nerve injury. The regenerating axons reinnervate the tectum and finally visual function completely recovers through a long-term synapses refinement in the tectum. It is expected that some specific genes might work in each stage of this long optic nerve regeneration process. We focused on retinoic acid (RA) as an activator of trnascriptonal factors because of our previous work in which RA promoted neruite outgrowth in goldfish retina. The synthesis of RA is regulated by both activities of metabolizing enzymes, retinaldehyde dehydrogenase 2 (RALDH2) and cytochrome P450 (CYP26a1). In the present study, to examine the regulation of RA in goldfish retina during optic nerve regeneration, we investigated changes of RALDH2 and CYP26a1 mRNA levels. Amount of RALDH2 mRNA increased at 5 days, peaking at 10 days and then gradually returned to the control value by 40 days after axotomy. The cellular localization of this increase of RALDH2 mRNA was limited to the ganglion cells. Level of CYP26a1 mRNA decreased 3 days, peaking around 5-7 days and then gradually returned to the control value by 40 days after injury. In the control retina, the expression of CYP26a1 mRNA was detected diffusely in all the nuclear layers. The cellular localization of this decrease of CYP26a1 mRNA was only limited to the ganglion cells after axotomy. These data strongly suggest that RA synthesis might increase in the ganglion cells around 5-10 days after optic nerve transection. The period (5-10 days) of the increase of RA synthesis corresponds to the start time of axonal elongation of regenerating optic nerves, indicating that RA participates in the early stage of axonal elongation of optic nerve.

P1-N-071

Differentiation of neural progenitor cells prepared from adult and embryonic mouse hippocampi

SAYAKA MAEDA, MAMI WATANABE, KEISUKE TAMAKI, NORITAKA NAKAMICHI, YUKIO YONEDA

Laboratory of Molecular Pharmacology, Division of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan

The prevailing view is that adult neurogenesis occurs in the hippocampal dentate gyrus and subventricular zone even in matured brains. In this study, we have attempted to differentiate between cellular proliferation and differentiation capacities of neural progenitor cells in hippocampi obtained from developing and mature brains. For this purpose, hippocampi were isolated from brains of 4 week-old mice and 15.5 day-old murine embryos. Cells were collected from lower layer obtained after percoll density gradient centrifugation of homogenates of adult and embryonic murine hippocampi, followed by culturing in DMEM/F12 medium containing basic fibroblast growth factor and human epidermal growth factor for 12 days in vitro (DIV). Marked round spheres were similarly formed on 2 to 4 DIV in cultures prepared from adult and embryonic mouse hippocampi, along with continuation of growth of their sizes and subsequent proliferation to form large neurospheres in proportion to the duration of cultivation up to 12 DIV. Immunocytochemical analysis revealed similarly high expression of the neural progenitor marker protein nestin in neurospheres prepared from both adult and fetal mouse hippocampi, without expression of the neuronal marker protein MAP-2 or the glial marker protein GFAP on 12 DIV. However, deprivation of both growth factors led to marked expression of both MAP-2 and GFAP in cells isolated from embryonic mouse hippocampus, but GFAP only in those isolated from adult mouse hippocampus, when determined by immunocytochemistry and Western blotting on 17 DIV. These results suggest that spontaneous cellular differentiation would undergo into astroglia rather than neurons in hippocampus of matured brains, but into both astroglia and neurons in developing brain hippocampus.

P1-N-072

The cloning of zebrafish purpurin gene and its early expression during optic nerve regeneration

MASAYUKI TANAKA[1,2,3], TORU MATSUKAWA[1], SATORU KATO[1]

[1]Dept. of Mol. Neurobiol., Grad. Sch. of Med., Kanazawa University, Ishikawa, Japan, [2]Division of Biochem., Pharmaceutical Sci., Hokuriku university, Ishikawa, Japan, [3]Organization for Frontier Res.

Unlike mammals, fish central nervous system (CNS) neurons can regenerate their axons, reinnervate the target and restore the CNS functions after nerve injury. To solve the precise molecular mechanism for initiation to termination of CNS regeneration, we cloned goldfish purpurin cDNA as a trigger molecule for fish optic nerve regeneration. Here, we identified for the first time an 854 bp complete zebrafish purpurin cDNA with high sequence homology (>90%) to goldfish purpurin cDNA. We confirmed the rapid and transient increase of purpurin transcripts in the zebrafish retina after optic nerve injury. The level of purpurin mRNA rapidly increased 1-3 days and rapidly declined by 10 days after nerve injury. The cellular localization of the increased levels of mRNA was limited to the photoreceptors. Furthermore, we cloned for the first time a 4.2 kbp genomic DNA for zebrafish purpurin with a goldfish cDNA probe. The 4.2 kbp genomic DNA was constructed 1.9 kbp 5'flanking upstream region and 2.3 kbp transcriptional region. The purpurin gene had 6 exons and 5 introns. Exon 1 was untranslational and the others, exons 2 to 6 contained protein coding region. In the presumed transcription regulatory site of 1.9 kbp 5'flanking region, there were many consensus sequences of retina-specific opsin gene such as OTX-1, NRE, CRX, E-opsin-1 and Ret1/PCE-1. Reporter analysis using transient transfection of 5'flanking region combined with firefly luciferase gene showed that up to 356 bp upstream region from transcriptional start site was transcriptionally active. To further elucidate the molecular mechanism for the initiation of fish optic nerve regeneration, such a genomic information of the interesting gene in zebrafish might be essential.

P1-N-073

Analysis of recovery from 6-OHDA-induced eating disorders by neural progenitor cell transplantation

TOMOYA KITAYAMA, Yuri Onitsuka, Liqiu Song, Norimitsu Morioka, Katsuya Morita, Toshihiro Dohi

Department of Dental Pharmacology, Hiroshima university Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

Parkinson´s disease (PD) is neurodegenerative disorder of the substantia nigra accompanied by depletion of dopamine levels. Symptoms of PD include dysphagia and aspiration. We have previously developed the method for quantitative assessment of eating disorder in PD model rat made by 6-hydroxydopamine (6-OHDA) injection. In this model, we showed that transplantation of neural progenitor cells obtained from congeneric new bone rat cured 6-OHDA-induced eating disorders.In this study, we investigated how neural progenitor cells recover 6-OHDA-induced eating disorders in PD model rat. The animals were injected with 6-OHDA (20 μg; 5 μg / μL containing 0.2% ascorbic acid) at +0.5 mm; anteroposterior, 3 mm; lateral and -6 mm dorsoventral from bregma, followed by transplantation with medium or labeled neural progenitor cells at +0 mm; anteroposterior, 3 mm; lateral and -5 and -7 mm dorsoventral from bregma after 2 weeks. Theses animals were analyzed by immunohistochemical method 2 weeks after transplantation. The 6-OHDA injection decreased number of positive cells against antibody of tyrosine hydroxylase in substantia nigra and NeuN in solitary tract. More number of tyrosine hydroxylase positive cells in substantia nigra and NeuN positive cells in solitary tract were detected in the animals transplanted with neural progenitor cells than 6-OHDA injected control. The labeled neural progenitor cells were detected in striatum, the point of transplantation, but not in substantia nigra and solitary tract. These date suggest that transplantation of neural progenitor cells may cure 6-OHDA-induced eating disorders via protection of neurons by secreting nerve protection factors.

P1-N-074

Inositol hexakisphosphate kinases promote autophagy

EIICHIRO NAGATA[1], MAMORU SHIBATA[2], HONGBO LUO[3], ADOLFO SAIARDI[4], HIDENORI HATTORI[3], KOICHI OKI[2], SOLOMON SNYDER[5], NORIHIRO SUZUKI[2,5]

[1]Department of Neurology, Saitama City Hospital, Saitama, Japan, [2]Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [3]Department of Pathology and Lab Medicine, Harvard Medical School and Children's Hospital, Boston, USA, [4]MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, University College London, London, UK , [5]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

Diphosphoinositol pentakisphosphate (InsP7) is formed by a family of inositol hexakisphosphate kinases (InsP6Ks) which have three distinct subtypes (InsP6K1, K2, and K3). We previously reported that InsP7 augmented cell death and especially, InsP6K2 is a mediator of cell death. Moreover, InsP6K2 was translocated from nucleus to cytosol, especially autophagosome. In this study, we elucidated the relationship between InsP6Ks and autophagy employing an overexpression system of InsP6Ks. The cells transfected by InsP6Ks induced more number of autophagosomes compared with the cells transfected by a control vector. Moreover, under stress condition, the number of autophagosomes significantly increased in the cells transfected by InsP6Ks. These findings imply that the InsP6Ks promote autophagy. We propose a new pathway of autophagy.

P1-N-075

Involvement of NADPH oxidase on neuronal death induced by glucose deprivation/reperfusion

SADAKI FUJIMOTO, TAICHI KAKUDA, KYOKO ICHIMI, YUTAKA KAWAKITA, KATSUHITO NAGAI, KAZUKI NAGASAWA

Department of Environmental Biochemistry, Kyoto Pharmaceutical University

[Objective] Hypoglycemia followed by glucose-reperfusion causes neuronal death. Although this is resulted, at least in part, from oxidative stress-induced activation of poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1), its detailed mechanism, especially generation of oxidative stress, remains unclear. Recently, NADPH oxidase, a superoxide anion radical generation system, appeared to be expressed by neuronal cells. Therefore, in this study, we examined whether NADPH oxidase was involved in neuronal death caused by glucose deprivation/reperfusion (GD/R) treatment using an in vitro pure neuron culture system.[Methods] Rat cortical neurons were cultured using B-27 supplement-contained EMEM. GD/R was performed by incubating neurons in glucose-free BSS for a designated time and then culturing them in the culture medium for 18h. Immunocytochemical and real time PCR analyses were performed to evaluate expression of protein and mRNA, respectively. Cell viability was assessed by MTT assay and trypan blue exclusion test. [Results & Discussion] GD/R treatment caused neuronal death in a time-dependent manner, and induced the accumulation of PAR and nitrotyrosine, a PARP-1 activity and an oxidative stress maker, respectively, these being prevented by cotreatment of a PARP-1 inhibitor. Although the expression level of NADPH oxidase in the neurons was extremely low comparing to that in the microglias, its activation caused by the GD/R treatment was confirmed by p47*phox* translocation from cytosol to plasma membrane. While SOD and catalase had no effect on the GD/R toxicity, an NADPH oxidase assembly inhibitor deteriorated neuronal death. Therefore, GD/R-induced activation of NADPH oxidase is sugggested to be not involved in neuronal death directly, and to maintain the cellular redox status.

P1-N-076

Neuronal uptake of amyloid β-peptide and its cellular toxicity

Emiko Fukuzaki[1], Kazuhiro Takuma[1], Taku Nagai[1], David M. Stern[2], Shirley ShiDu Yan[3], Kiyofumi Yamada[1]

[1]Lab. Neuropsychopharmacol., Grad. Sch. Nat. Sci. Technol., Kanazawa Univ., Kanazawa Japan, [2]Univ. Cincinnati Coll. Med., Cincinnati, OH, USA, [3]Dept. Pathol., Columbia Univ. Coll. Phys. & Surg., New York, NY, USA.

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that is characterized by senile plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal loss. Amyloid β-peptide (Aβ), the 39-43-amino acid peptides derived from the amyloid precursor protein (APP), is a major constituent of the senile plaques. Although the amyloid plaque formation in the brain has become a central focus for understanding the pathogenesis of cell stress in AD, there is much interest in cofactors that amplify the effects of Aβ on cells. One such cofactor is Aβ-binding alcohol dehydrogenase (ABAD) (Yan et al., Nature 1997; 389: 689-695). Our group found that the intracellular Aβ-ABAD interaction caused mitochondrial dysfunction leading to neuronal apoptosis (Lustbader et al., Science 2004; 304: 448-452). However, the role and mechanism of Aβ transport into cytosol are unclear. In this study, we examined the effect of Aβ uptake on cellular function in neuron cultures from the non-transgenic (Tg) mice, compared with cells from Tg mice with targeted overexpression of ABAD. Aβ (1 μM) exposure caused a remarkable potentiation of the mitochondrial dysfunction in ABAD-overexpressed cells compared with the non-Tg control, which was revealed by generation of ROS, decreased complex IV activity and ATP, as well as subsequent release of cytochrome *c* from mitochondria and activation of caspase-3, leading to apoptosis. Increase in intracellular Aβ was observed in both non-Tg and ABAD-overexpressed cells at 1 h after the Aβ exposure, which was still present 3 days after the exposure and more concentrated in mitochondria of ABAD-overexpressed cells. These data suggests that Aβ transport into cytosol is a key step mediating neurotoxicity through interaction with Aβ and ABAD.

P1-N-077

Ionotropic glutamate receptors expressed in brains of rats with middle cerebral artery occlusion

TOMOYA HARA[1], MASANORI YONEYAMA[2], YUKIO YONEDA[1]

[1]Laboratory of Molecular Pharmacology, Graduate School of Natural Science and Technology, University of Kanazawa, Kanazawa, Japan, [2]Laboratory of Molecular Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, Hirakata, Japan

Adult male Wistar rats weighing 150-250 g were subjected to middle cerebral artery occlusion (MCAO) for different periods, followed by decapitation 24 h after reperfusion and subsequent dissection of coronal sections for vital staining with 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. Regional cerebral blood flow was occasionally monitored by a laser-Doppler flow meter. Marked vital damages were seen in the ipsilateral cerebral hemispheres of animals subjected to MCAO with a severity dependent on the duration of occlusion from 1 to 8 h, but not in the contralateral cerebral hemispheres. Animals were thus subjected to MCAO for 2 h, followed by decapitation 1 and 7 days after reperfusion and subsequent dissection of ipsilateral and contralateral cerebral hemispheres from forebrains for Western blotting using specific antibodies against MAP-2, GFAP and CD11b. A significant decrease was seen in the expression of MAP-2, but not GFAP, in ipsilateral hemispheres dissected 1 and 7 days after reperfusion, while MCAO for 2 h led to a transient increase in the expression of CD11b in ipsilateral hemispheres dissected 1 day after reperfusion. Moreover, MCAO for 2 h resulted in a significant decrease in the expression of NR1, NR2A and NR2B subunits in ipsilateral hemispheres dissected 7 days, but not 1 day, after reperfusion on Western blotting. However, no significant changes were seen in the expression of GluR1, GluR2 and GluR6 subunits in ipsilateral hemispheres dissected 1 and 7 days after reperfusion. These results suggest that MCAO would lead to the disturbed and abnormal functionality and integrity related to malfunctions of NMDA receptors rather than non-NMDA receptors in rat brain.

P1-N-078

Glutamate tolerance in cultured rat neocortical neurons

KAMBE YUKI, NORITAKA NAKAMICHI, YUKICHI ISHIOKA, YUKIO YONEDA

Grad. Sch. Nat. Sci. Tech., Kanazawa Univ. Kanazawa, Japan

Although the excitatory neurotransmitter glutamate (Glu) is ubiquitously distributed in the mammalian central nervous system, Glu could elicit different actions on the functionality and integrity of discrete brain structures in a particular situation. In this study, we have attempted to elucidate mechanisms underlying signaling processes of Glu in cultured neurons derived from discrete brain structures. Rat neocortical, striatal and hippocampal neurons were individually cultured for 9 days *in vitro* (DIV), followed by exposure to Glu at 100 μM in the absence of $MgCl_2$ and subsequent determination of fluorescence intensity 2 min later. The number of cells with high fluorescent intensity was markedly increased in response to brief exposure to Glu in cultured neurons derived from each brain structure. Neurons were maintained for 9 DIV, followed by washing and exposure to Glu or *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) at different concentrations for 1 h. Cellular viability was then determined 48 h later on MTT assays. The transient exposure to Glu significantly decreased the number of living cells in a concentration-dependent manner at a concentration range of 10 to 1,000 μM in striatal and hippocampal neurons, but did not markedly affect cell survivability in neocortical neurons. The brief exposure to NMDA also led to significant decreases in cell viability in a concentration-dependent manner at concentrations higher than 10 μM in hippocampal neurons, without markedly affecting that in neocortical neurons. From the data cited above, it thus appears that more neurons may be resistant to the neurotoxicity of Glu in neocortex than in hippocampus and striatum through a hitherto unidentified mechanism not directly related to overloaded free Ca^{2+} ions in the cytoplasm.

P1-N-079

Properties of Syntaxin5 isoforms in the interaction with presenilin and processing of βAPP

KEI SUGA[1], AYAKO SAITO[1], TAKAMI TOMIYAMA[2], HIROSHI MORI[2], KIMIO AKAGAWA[1]

[1]The Department of Cell Physiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]The Department of Neuroscience, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan

Syntaxins (Syx) are involved in trafficking of various membrane proteins between specific intracellular compartments. Syx5 is thought to function in transporting vesicles between the endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus. We have previously shown that, Syx5 specifically interacts with presenilin (PS) holoproteins via their cytoplasmic and transmembrane regions. Syx5 overexpression resulted in the accumulation of βamyloid precursor protein (βAPP) in the ER to *cis*-Golgi compartment, an attenuation of the amount of the C-terminal fragment (APP-CTF) of βAPP, and a reduction in the secretion of β-amyloid peptides (Aβ peptide) derived from both βAPP and C99. In order to better understand the mechanism of Syx5 function underlying the processing and trafficking of PSs and βAPP, we examined whether another Syx5 isoform that contain extra N-terminal sequence (designated as Syx5L) have similar effect on the interaction with PS proteins and processing of βAPP, as well as the secretion of Aβ peptide. We found that Syx5L bound to holoproteins of PS1 and PS2. When Syx5L was overexpressed, the extent of accumulation of intracellular βAPP holoproteins and APP-CTF were lower than those of Syx5. Although Syx5 isoforms share large portion comprised identical sequence, Syx5 and Syx5L may modulate processing and trafficking of βAPP proteins by interaction with PS holoproteins in the early secretory compartment.

P1-N-080

Behavioral change in the TST depends on deficiency of DA, but not 5-HT or NE, in MPTP-treated mice

ATSUSHI MORI[1], Satoshi Ohashi[1], Naoki Kurihara[1], Daisuke Wada[1], Tetsuji Moriizumi[2], Yasuhide Mitsumoto[3], Masami Nakai[1]

[1]Second Institute of New Drug Discovery, Otsuka Pharmaceutical Co Ltd., Tokushima, Japan, [2]Department of Anatomy, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan, [3]Department of Alternative Medicine and Experimental Therapeutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan

The neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) has been used to create an animal model of Parkinson's disease (PD) in nonhuman primates and mice. It causes pathological lesions and neurochemical changes prominently in nigrostriatal dopaminergic neurons, although other monoaminergic neurons are also affected. We have previously shown that the duration of immobility in the tail suspension test (TST) was significantly increased and the striatal dopamine (DA) content was severely decreased in MPTP (4 × 20 mg/kg, i.p. at 2 h intervals)-treated C57BL/6 mice. In these toxin-treated mice, a little but significant decrease in serotonin (5-HT) or norepinephrine (NE) contents was also observed in the frontal cortex (FC) and striatum as seen in PD patients. Therefore, we investigated whether the decrease in NE or 5-HT content contribute to the behavioral change in the TST by using *p*-chloro-phenylalanine (PCPA), a tryptophan hydroxylase inhibitor, or *N*-(2-chloroethyl)-*N*-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4), a selective noradrenergic neurotoxin.The administration of PCPA (6 × 250 mg/kg, i.p. at 12 h intervals) and DSP-4 (50 mg/kg, s.c.) to normal C57BL/6 mice caused higher degrees of decrement in 5-HT and NE, respectively, in the FC and striatum as compared with those in MPTP-treated mice. Neither treatment induced a significant behavioral change in the TST. This result suggests that changes in the level of 5-HT or NE alone are not related to the increase in immobility time in the TST. Thus we concluded that the behavioral change in the TST observed in MPTP-treated mouse model of PD was thought to be a motor dysfunction produced by striatal DA deficiency.

P1-N-081

Key role of Rho/Rho-kinase signaling in hindbrain motor neuron development

KENTA KOBAYASHI[1], MASANORI TAKAHASHI[2], TOMOYUKI MASUDA[3], JUN-ICHI MIYAZAKI[4], HIROYUKI YAGINUMA[3], NORIKO OSUMI[2], KOZO KAIBUCHI[5], KAZUTO KOBAYASHI[1]

[1]Dept Mol Genet, Inst Biomed Sci, Fukushima Medical Univ Sch of Med, Fukushima, Japan, [2]Dept Dev Neurobiol, Tohoku Univ Grad Sch of Med, Sendai, Japan, [3]Dept Anat, Fukushima Medical Univ Sch of Med, Fukushima, Japan, [4]Div Stem Cell Reg Res, Osaka Univ Grad Sch of Med, Suita, Japan, [5]Dept Cell Pharmacol, Nagoya Univ Grad Sch of Med, Nagoya, Japan

Cranial MNs, developed in the hindbrain, are categorized into somatic and visceral MNs. The small GTPase Rho regulates diverse cellular processes, such as cell morphology, axon guidance, and apoptosis. Rho-kinase (ROK/ROCK), one of the effector proteins, transmits some Rho-mediated signals. Here we report the in vivo role of Rho/Rho-kinase signaling pathway during development of MNs in the hindbrain. In this study, we performed conditional expression of a dominant-negative form for Rho-kinase in transgenic mice by use of Cre-*loxP* recombination system to suppress the endogenous activity of Rho/Rho-kinase signaling in developing cranial MNs. The number of cranial MNs was markedly reduced in transgenic mice because of apoptotic cell death. Moreover, the patterning of somatic motor axons, but not of visceral motor axons, was impaired in transgenic mice. These findings indicate that Rho/Rho-kinase signaling pathway plays a critical role in survival of cranial MNs during development. This signaling pathway also appears to be required for axon patterning of a subset of cranial MNs.

P1-N-082

ER stress response in dendrites of primary hippocampal neurons

TOMOHIKO MURAKAMI[1,2], KAZUNORI IMAIZUMI[1]

[1]Division of Molecular and Cellular Biology, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, [2]Division of Structural Cellular Biology, Nara Institute of Science and Technology (NAIST)

In eukaryotic cells, when unfolded or misfolded proteins accumulate in the ER (endoplasmic reticulum), the unfolded protein response (UPR) signals are transmitted from the ER to nucleus and cytoplasm. The induction of UPR-target genes facilitates correct folding of unfolded proteins in order to protect cells from ER stress. In contrast, excessive or long-termed stresses in the ER result in apoptotic cell death. Cell fate after ER stress is regulated by the balance of both apoptosis and the UPR signaling. Recently, ER stress has been reported to be linked to neuronal death in various neurodegenerative diseases. However, it remains unclear whether ER stress and its stress response indeed occur in the patient brains. It is important to image the ER stress in the brains or individual neurons in order to demonstrate the relationship between ER stress and neuronal death in neurodegenerative diseases.Neurons contain the ER not only in the soma and but also in the dendrites unlike in the case of almost non-neuronal cells, but it is unclear whether ER stress and UPR occur in the dendrites. In this study, we examine localization of ER stress sensors, IRE1, PERK, ATF6, in primary neurons. All of these sensors existed in the ER of both soma and dendrites, and under ER stress condition IRE1 was activated. Moreover, we observed activation of IRE1-XBP1 pathway, one of the UPR signaling, in dendrites of primary hippocampal neurons. Taken together, these results indicate that the ER in the dendrites could respond to ER stress and retain the capacity of protein quality control.

P1-N-083

Amyloid-like Aggregate of GAPDH induced by Oxidative Stress is involved in neuronal cell death

Hidemitsu Nakajima[1], Akikazu Fujita[2], Aki Nakamura[1], Wataru Amano[1], Yasu-Taka Azuma[1], Fumiaki Hata[1], Tadayoshi Takeuchi[1]

[1]Department of Veterinary Pharmacology, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, [2]Department of Anatomy and Molecular Cell Biology, Nagoya University Graduate School of Medicin

Recent studies have revealed that a redox-sensitive glycolytic enzyme glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) is involved in neuronal cell death triggered by oxidative stress and is locally deposited at lesions in various neurodegenerative diseases. These suggest that oxidative stress might cause structural changes and the resultant aggregation of GAPDH during neurodegeneration. Here we show that both in vitro and in vivo oxidative stresses induce formation of a distinct and stable oligomer of GAPDH through aberrant disulfide bonds between specific cysteines, readily leading to the insoluble and amyloid-like aggregates. Under non-reducing conditions, oxidants such as NOR3 (nitric oxide-donor) induced inactivation and oligomerization of rabbit GAPDH through formation of intermolecular disulfide bonds in vitro. To identify the specific cysteine which was responsible for the oligomerization, we generated four cysteine-substituted mutants, C149S, C153S, C244A, and C281S. Treatment of C281S with NOR3 could not induce oligomerization. In contrast, human GAPDH, which lacks the cysteine corresponding to Cys281, failed to show NOR3-induced oligomerization, but the mutant (S283C) dramatically became oligomerized by NOR3-treatment. Additionally, long term-exposure to NOR3 resulted in substantial formation of the insoluble and amyloid-like aggregates of rabbit native GAPDH and the wild-type, but not that of C281S. Moreover, continuous exposure of PC12 cells to oxidative stress produced detergent-insoluble, disulfide bonding aggregates of GAPDH in the nucleus, concomitant with cell death. Thus, the structural abnormality of GAPDH might play a significant role in the pathology of neurodegeneration.

P1-N-084

Lycopene administration to gerbil treated with ischemia can attenuate an apoptosis in hippocampus

KIMIKAZU FUJITA[1], NOBUKO YOSHIMOTO[2], TOSHIAKI KATO[3], MASATAKA YAMANE[4], TAKAHIRO INAKUMA[4], YUTAKA NAGATA[1], EIICHI MIYACHI[1]

[1]Department of Physiology,School of Medicine,Fujita Health University, Toyoake,Japan, [2]Department of Nutrition and Food Sciences,Nagoya Bunri University College, Nagoya, Japan , [3]Department of Medical Technology,Fujita Health University College, Toyoake, Japan, [4]Research Institute KAGOME Co.Ltd.

Lycopene from plant origin is known to have a strong antioxidant action in animal tissues. We fed the gerbil on lycopene-containing food (5mg/100g-MF) for about 2 months after weaning. After grown up the animal (60-65g body weight), we loaded transient (for 10 min) ischemia by bilateral carotid arteries occlusion, then recirculation. At 1,3 and 7 days after the operation, we removed hippocampus tissue from the decapitated animal. We measured some apoptosis related factor genes such as bcl-2 and Bax. We found in the hippocampus tissue that amount of bcl-2 protein, an apoptosis suppressor gene, considerably decreased in a control group, but in lycopene administered group, the amount of bcl-2 protein increased slightly in each stage after the ischemia. On the other hand, the amount of Bax gene protein, an apoptosis-accelerating factor, was increased after the insult. By oral administration of lycopene, Bax protein revealed an increase tendency, but it was not a difference significant statistically. These results suggest that continuous administration of plant lycopene to the animal can reduce the progress of delayed neuronal death in hippocampus tissue after transient cerebral ischemia/recirculation insult.

P1-N-085

Deficiency in chorein function caused upregulation of the expression level of gephyrine and GABRG2

YUTAKA KURANO, MASAYUKI NAKAMURA, EMIKO MIZUNO, MIO ICHIBA, MIEKO MATSUDA, MAIKO KATO, AKIRA SANO

Department of Psychiatry, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan.

Chorea-acanthocytosis (ChAc) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder, in which selective degeneration of the GABAergic neurons in the striatum has been reported in brain pathology. Loss of function mutations of *VPS13A* , encoding a protein named chorein, cause ChAc. We have previously reported that the chorein expression and localization by immunoblot and immunohistochemical analyses. Chorein was highly expressed in testis, brain, and kidney, and ubiquitously expressed in mouse brain regions. Subcellular distribution analysis showed high expression in P2 and microsomal fractions of the brain. In the present study, we performed microarray analysis of gene expression in the striatum of the gene-targeted ChAc-model mice, which revealed the increased gene expression level of gephyrin in ChAc-model mouse. Gephyrin is known to play a major role in the anchoring of GABA A receptors. Subsequently, we investigated the protein-level expression and localization of gephyrin and GABAA receptor alpha 1- and gamma 2- subunits in ChAc model mouse and wild type mouse by immunoblot and immunohistochemical analyses. Gephyrin and GABA A receptor gamma 2- subunit immunoreactivities definitely increased in the striatum and hippocampus of ChAc model mouse, while GABAA receptor alpha 1-subunit immunoreactivity increased only to a slight degree. Although further investigation is need to identify chorein associated proteins that contribute to gephyrin and GABAA receptor gamma 2 upregulation in the ChAc-model mouse, these results suggest that loss of chorein function may lead to a compensatory upregulation of gephyrin and GABAA receptor gamma 2- subunit.

P1-N-086

Behavioral stress and activated serotonergic neurotransmission induce XBP-1s in the rat brain

HIROYUKI TODA[1], GO SUZUKIA[1], MASASHI NIBUYA[1], KATSUTOSHI SHIODA[2], KOICHI NISHIJIMA[2], TOMOKI WAKIZONO[1], YASUNARI KANDA[3], YASUHIRO WATANABE[3], KUNIO SHIMIZU[4], SOICHIRO NOMURA[1]

[1]Department of Psychiatry, National Defense Medical College, Saitama, Japan, [2]Department of Psychiatry, Jichi Medical School, Tochigi, Japan, [3]Department of Pharmacology, National Defense Medical College, Saitama, Japan, [4]Division of Behavioral Sciences, National Defense Medical College Research Institute, Saitama, Japan

The splicing of 26 nucleotides in the coding region of X-box binding protein-1 (XBP-1) transcript to produce the mature and active transcription factor, known as a process of the unfolded protein response (UPR) for the endoplasmic reticulum stress in the intracellular environment, was demonstrated here to be promptly induced in the rat brain including the hippocampus by both inescapable electric foot shock (IS) and pharmacologically manipulated 5-hydroxytryptamine (5-HT) release activation in a dose-dependent manner. By using 5-HT2A antagonist ketanserin pretreatment, however, we could only partially block the increased splicing by IS, and we observed no influences by chronic lithium carbonate pretreatment. Although it is still not clear whether the enhanced UPR functions neuroprotectively via modulating the rate of general translation and increasing chaperone proteins, or eventually induces cellular damages by triggering apoptosis, the present results indicate an existence of the new possible adaptive intracellular signaling pathway in the brain responding to the environmentally challenged behavioral stress loading.

P1-N-087

Loss of ALS2 in mice produces age-dependent neurological deficits and altered endosome trafficking

Shinji Hadano[1,2], Susanna C. Benn[3], Shigeru Kakuta[4], Asako Otomo[2], Katsuko Sudo[4], Ryota Kunita[2], Kyoko Suzuki-Utsunomiya[2], Hikaru Mizumura[2], Jeremy M. Shefner[5], Gregory A. Cox[6], Yoichiro Iwakura[4], Robert H. Brown[3], Joh-E Ikeda[1,2]

[1]Department of Molecular Life Sciences, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japan, [2]The Institute of Medical Sciences, Tokai University, Isehara, Japan, [3]Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, U.S.A., [4]Center for Experimental Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [5]Department of Neurology, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY, U.S.A., [6]The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, U.S.A.

Loss-of-function mutations in the *ALS2* gene account for a number of juvenile recessive motor neuron diseases (MNDs) including a form of amyotrophic lateral sclerosis (ALS2), juvenile-onset primary lateral sclerosis (PLSJ), and infantile-onset ascending hereditary spastic paralysis (IAHSP). We have recently demonstrated that the *ALS2* gene product, ALS2/alsin, mediates the activation of Rab5 small GTPase via its guanine nucleotide exchanging activity and modulates endosome function, leading to the hypothesis that a perturbation of endosomal dynamics underlies neuronal degeneration in the ALS2-linked MNDs. However, the normal physiological role of ALS2 *in vivo* and the molecular mechanisms underlying motor neuron dysfunction and degeneration are still unknown. To address these issues, we have generated mice homozygous for disruption of the *Als2* gene. The *Als2*-null mice observed through 24 months of age demonstrated no obvious developmental, reproductive, or motor abnormalities. However, neuropathological and electrophysiological analyses identified an age-dependent, slowly progressive loss of cerebellar Purkinje cells and disturbance of spinal motor neurons associated with astrocytosis and microglial cell activation, indicating a sub-clinical dysfunction of motor system in *Als2*-null mice. Further, quantitative epidermal growth factor (EGF)-uptake analysis identified significantly smaller-sized EGF-positive endosomes in *Als2*-null fibroblasts, suggesting an alteration of endosome/vesicle trafficking in the cells. Collectively, these *Als2*-null animals should provide a useful model with which to understand the interplay between endosomal dynamics and the long-term viability of large neurons such as Purkinje cells and spinal motor neurons.

P1-N-088

Chorein expression in erythrocyte

MASAYUKI NAKAMURA[1], Yutaka Kurano[1], Mio Ichiba[1], Emiko Mizuno[1], Masashi Matsuda[2], Akira Sano[1]

[1]Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, kagoshima, Japan, [2]Division of Anatomy and Embryology, Department of Integrated Basic Medical Science, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

Chorea-acanthocytosis (ChAc) is an autosomal recessive neurodegenerative disorder. Clinically, ChAc shows Huntington's disease-like neuropsychiatric symptoms and erythrocyte acanthocytosis. Loss of function mutations of VPS13A, encoding a large protein named chorein, cause ChAc, but little is known about the function of chorein. Chorein is supposed to involved in structural preservation of erythrocyte because deficiency in its function leads to acanthocyte. In the present study, we generated an anti-chorein polyclonal antibody with an antigen, synthetic oligopeptide corresponding to the amino acid sequence of the middle part of human chorein. We analyzed the expression pattern of chorein in human and mouse erythrocytes by the antibody. Erythrocyte samples of ChAc patients and healthy controls were analyzed by immunoblot analysis to compare the difference of the chorein expression. Chorein showed little expression in the gene-targeted model mouse and in ChAc patients erythrocyte. Thus this antibody should be useful for both diagnosis of ChAc and investigation for chorein. Immuno-electron microscopical observation was performed for localization of chorein, which showed that chorein was expressed diffusely in erythrocyte. No evidence of colocalization between actin or tublin and chorein was detected by double immunogold staining using different sized gold particles. These results suggest that chorein may be involved in structural preservation of erythrocyte without direct-binding to actin or tublin.

P1-N-089

GDNF and CNTF synergistically inhibit TRAIL-mediated apoptosis of adrenal chromaffin tsAM5D cells

TOMIYASU MURATA, MASARU TSUBOI, KIYOMI HIKITA, NAOSHI KOIDE

Department of Analytical Neurobiology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan

We previously established murine adrenal chromaffin cell line tsAM5D, which were immortalized with the temperature-sensitive SV40 large T-antigen. tsAM5D cells have the capacity to differentiate into neuron-like cells in response to neurotrophic factors when the culture temperature is shifted from 33°C to 39°C. In this model system, the temperature shift in the absence of neurotrophic factors led to cell death. Hoechst staining analysis revealed that typical apoptotic nuclei appeared in a time-dependent manner after the temperature shift. Upon shift-up to 39°C, the degradation of T-antigen was accompanied by the transcriptional activation of p53 protein. Among the p53-target genes, death receptor 5 (DR5), which is the receptor for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), showed the highest level of induction. Interestingly, TRAIL-neutralizing antibody protected tsAM5D cells from the temperature shift-induced apoptotic cell death by blocking the activation of caspase-8/-3, indicating the involvement of TRAIL-mediated death signaling in the temperature shift-induced apoptosis. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) inhibited the TRAIL-mediated activation of caspase-8 in tsAM5D cells exposed to 39°C and cooperated with basic fibroblast growth factor (bFGF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF). Interestingly, the temperature shift induced oligomerization of DR5, which is the earliest process necessary for transduction of the death signal. This oligomerization was inhibited by treatment with GDNF plus CNTF, but not by that with GDNF alone or GDNF plus bFGF. These results are discussed with respect to the intracellular mechanism underlying the protective function of neurotrophic factors against TRAIL-mediated death signaling.

P1-N-090

Neuronal death induced by trimethyltin in cerebral cortex of mice

Keiichi Seko, Koichi Kawada, Chie Sugiyama, Masanori Yoneyama, Kiyokazu Ogita

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

Trimethyltin chloride (TMT) is a kind of organotin derivates that are known to induce transient convulsion, paralysis of posterior limb, and central nervous system in human and rodent. However, the mechanisms underling neuronal damage induced by TMT is not well understood. In this study, we examined TMT-induced neuronal death in mouse primary cultured cortical neurons in vitro and the frontal cortex in vivo of mice. Cerebral cortex was dissected in 15 days-old fetal mouse to obtain neural cells. In vivo analysis using mice revealed that injection of TMT (2.8 mg/kg, i.p.) led to an increase in single-stranded DNA-positive cells, as well as in DNase II-positive cells, in the frontal cortex 2 days later. In cultured cortical neurons, TMT led to a decrease in cell viability and to an increase in nuclear condensation and LDH released. Under these in vitro experimental conditions, TMT was effective in activating DNase II in the nucleus. In addition, caspases 3 and 8, but not caspase 9, were significantly activated by TMT treatment. Cytochrome c release was not affected by TMT treatment. These results suggest that TMT-induced neuronal death may be involved in caspases and DNase II activated by mitochondria-independent pathway in cortical neurons.

P1-N-091

IRE1-JNK pathway is essential for activation of autophagy after ER stress.

MAIKO OGATA[1,2], SHIN-ICHIRO HINO[1], ATSUSHI SAITO[1,2], FUMIHIKO URANO[3], KAZUNORI IMAIZUMI[1]

[1]Div. of Mole. and Cell. Biol., Dep. of Anat., Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan, [2]Structural Cellular Biology, Nara Institute of Science and Technology, Nara, Japan, [3]Program in Molecular Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

We previously reported that endoplasmic reticulum (ER) stress induces the formation of autophagosomes, which are recognized at the ultrastructural level as double-membrane vacuolar structures containing visible cytoplasmic contents in SK-N-SH neuroblastoma cells. In this report, we analyzed the signaling pathway which activates the autophagosome formation after ER stress. In IRE1α-deficient cells, the formation of autophagic vacuoles induced by ER stress was completely inhibited, while autophagy was normally induced after ER stress in both PERK deficient cells and ATF6 knockdown cells, indicating that IRE1α pathway is essential for autophagy after ER stress. Transfection of full-length IRE1α into IRE1α-deficient cells recovered the autophagosome formation. In contrast, kinase dead mutant of IRE1α could not recover it. It has been shown that activated IRE1 (phosphorylated form of IRE1) on ER membrane recruits TRAF2 and then activates c-jun amino-terminal kinase (JNK). We next treated cells with the JNK inhibitor SP600125. Autophagosome formation was significantly reduced in cells treated with the JNK inhibitor. Taken together, these results suggested that activation of JNK mediated IRE1 is required for autophagy induced after ER stress.

P1-N-092

Inhibition of polyglutamine aggregation by arginine and its effect on a polyglutamine disease mouse

IZUMI NAKAYAMA[1], YOSHITAKA NAGAI[1], H. AKIKO POPIEL[1], NOBUHIRO FUJIKAKE[1], KENTARO SHIRAKI[2], TATSUSHI TODA[1]

[1]Div Clinical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine, [2]Inst Applied Physics, University of Tsukuba

The polyglutamine (polyQ) diseases are a class of inherited neurodegenerative diseases including Huntington disease and various types of spinocerebellar ataxia, which are caused by expansion of a CAG repeat coding for glutamine within each responsible gene. As the common molecular pathogenesis of these diseases, expansion of the polyQ stretch causes misfolding of the responsible protein leading to formation of insoluble aggregates, eventually resulting in neurodegeneration. In this study, we tested chemical compounds which stabilize protein conformation, known as chemical chaperones, for their ability to inhibit polyQ protein aggregation *in vitro* and for their therapeutic potential against a mouse model of the polyQ diseases. We first assessed the effect of various chemical chaperones on polyQ protein aggregation by the thioredoxin-polyQ (thio-polyQ) aggregation turbidity assay. We found that arginine (100 mM) significantly inhibits thio-Q62 (10 μM) aggregation *in vitro*. We next determined the safe dose range for oral administration of arginine to wild type mice, and found no significant alteration in drinking volume and body weight at 2-6% of arginine or arginine hydrochloride. We then evaluated the therapeutic effect of oral administration of arginine to a mouse model of Huntington disease (R6/2). R6/2 mice administered with arginine (6%) from 4 weeks of age showed no significant improvement in motor impairments assessed by rotarod analysis and grip strength, as well as in body weight loss compared to control mice administered with water. We are planning to further investigate other administration protocols including different administration methods, periods, or dosages of arginine for treatment of polyQ disease model mice.

P1-N-093

Kinetic characteristics of the subtypes of human indolethylamine *N*-methyltransferase

KIYOMI HIKITA, MASAYOSHI KATO, TAKAKO YAMAMOTO, ITSUHIRO NIN, TOMIYASU MURATA, NORIO KANEDA

Faculty of Pharmacy, University of Meijo, Nagoya, Japan

Indolethylamine *N*-methyltransferase (INMT) is an enzyme which catalyzes the *N*-methylation of tryptamine and structurally related compounds. *S*-adenosyl-L-methionine (SAM) is required for the enzyme reaction as a methyl donor. We previously found that four different single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of human INMT, which occurred in the protein-coding areas (codon 28, GAT --> AAT: codon 205, ATG --> GTG: codon 219, GAG --> GGG: codon 254, TGC --> TTC). Our aim is to investigate the SNPs in INMT gene and determine how they alter enzyme properties. One hundred eight healthy Japanese adults volunteered for the SNP analysis. As the results, we found that one novel SNP (codon 151, CCG --> CTG) in the exon 3 of INMT gene. And, we found seven subtypes of alleles having differing SNP combination: type 1 (frequency = 0.0%), type 2 (4.6%), type 3 (62.5%), type 4 (13.9%), type 5 (18.1%), type 6 (0.5%), and type 7 (0.5%). Successively, each subtype of INMT proteins was expressed in *E. coli* as a glutathione *S*-transferase (GST) fusion protein, and then purified by GSH affinity and ion-exchange chromatographies. The fusion proteins were cleaved by the Prescission protease, and purified to homogeneity. The Vmax value of type 4 was higher than other subtypes, whereas the Km value of each subtype was not significantly different. The substrate specificities against *N*-methytryptamine, norharman, serotonin, and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline appeared among the INMT subtypes.

P1-N-094

The effect of astrocyte produced TNFα in the process of apoptosis in the murine olfactory bulb

KEIJI MORI[1], YOKO KANEKO[1], AKIRA NAKASHIMA[1], IKUKO NAGATSU[2], AKIRA OTA[1]

[1]Departments of Physiology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, JAPAN, [2]Departments of Anatomy, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, JAPAN

Persistent inflammation and successive innate immune reactions have been considered to be the factors that may cause Parkinson's disease (PD). Recently, we have found that peripherally injected lipopolysaccharide (LPS) induced TNF-α production in the astrocytes located in olfactory bulb (OB) and increased the number of apoptotic cells in the OB. These findings could be one of the explanations for the olfactory dysfunction observed frequently in the early stage of PD. Therefore, we attempted to clarify the role of TNF-α in the induction of programmed cell death due to peripheral LPS injection by using TNF receptor-deficient ($p55^{-/-}p75^{-/-}$) mice. Intraperitoneal injection of 50 μg LPS into wild-type mice induced successive increases in mRNA expression levels of the genes encoding TNF-α and caspase-8 in the OB. On the contrary, LPS (50 μg)-injected $p55^{-/-}p75^{-/-}$ mice did not reveal any increase in caspase-8 mRNA expression level in the OB, despite the significant increase in the TNF-α mRNA expression level at the site. These findings suggest that a crucial role should be assigned to TNF-α in the induction of programmed cell death triggered by peripheral LPS injection.

P1-N-095

Leu-Ile increases GDNF through CREB activation by Hsp90/Akt signaling pathway

ATSUMI NITTA[1], Xiaobo Cen[1], Shin Ohya[1], Naoya Ozawa[1], Minae Niwa[1], Shoei Furukawa[2], Toshitaka Nabeshima[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan,, [2]Laboratory of Molecular Biology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan

GDNF is an important neurotrophic factor that has therapeutic implications for neurodegenerativedisorders.Wepreviously showed that leucine-isoleucine (Leu-Ile), an analog of a dipeptide-like structure of FK506 (tacrolimus), inducesGDNFexpression both in vivo and in vitro. In this investigation, we sought to clarify the cellular mechanisms underlying the GDNF-inducing effect ofthis dipeptide. Leu-Ile transport was investigated using fluorescein isothiocyanate-Leu-Ile in cultured neurons, and the results showed thetransmembrane mobility of this dipeptide. By liquid chromatography-mass spectrometry and quartz crystal microbalance assay, we identifiedheat shock cognate protein 70 as a protein binding specifically to Leu-Ile, and molecular modeling showed that the ATPase domain is thepredicted binding site. Leu-Ile stimulated Akt phosphorylation, which was attenuated significantly by heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitorgeldanamycin (GA). Moreover, enhanced interaction between phosphorylated Akt and Hsp90 was detected by immunoprecipitation. Leu-Ileelicited an increase in cAMP response element binding protein (CREB) phosphorylation, which was inhibited by GA, indicating that CREB is adownstream target of Hsp90/Akt signaling. Leu-Ile elevated the levels of GDNF mRNA and protein expression, whereas inhibition of CREBblocked such effects. Leu-Ile promoted the binding activity of phosphorylated CREB with cAMP response element. These findings show thatCREB plays a key role in transcriptional regulation of GDNF expression induced by Leu-Ile. In conclusion, Leu-Ile activates Hsp90/Akt/CREBsignaling,whichcontributes to the upregulation ofGDNFexpression. Itmayrepresentanovel leadcompoundfor thetreatmentofdopaminergicneurons or motoneuron diseases.

P1-N-096

Activation of D4 receptors protects HT22 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury

KUMIKO ISHIGE, SAORI SHIMADA, MOTOKI ARAKAWA, YOSHIHISA ITO

Research Unit of Pharmacology, College of Pharmacy, Nihon University, Funabashi, Japan

Several reports have shown that some dopamine receptor ligands modulate the ischemia-reperfusion injury in animal models; however, underling mechanism(s) of the modulatory effect is still unclear. In this study, we examined protective effect of apomorphine, a dopamine receptor agonist, on hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced injury in HT22 cells originated from mouse hippocampal neurons. Although the hypoxic stimulation alone for 18 h affected neither the level of intracellular reactive oxygen species (ROS) nor lactate dehydrogenase (LDH) release in these cells, the ROS levels and LDH release increased by reoxygenation for 6 h and 18 h, respectively. The H/R-induced increases in the ROS levels and LDH release were attenuated by simultaneously applied apomorphine (3 μM). The protective effect of apomorphine was reversibly inhibited by L750,667 (3 μM), a dopamine D4 receptor antagonist. The mitochondrial membrane potential was reduced by reoxygenation for 6 h and longer, and apomorphine also suppressed the reduction of the potential. Treatment of the cells with Ac-LEHD-CMK, a caspase-9 specific inhibitor, protected these cells against H/R-induced injury in a concentration-dependent manner. In addition, Western blot analysis revealed that cleaved caspase-9 was induced 6 h after reoxygenation, and this induction was also attenuated by apomorphine (3 μM). These results suggest that H/R causes oxidative stress-induced cell death, and that apomorphine exerts neuroprotective effect on the H/R-induced cell death through the activation of dopamine D4 receptors in HT22 cells. It is also suggested that caspase-9 plays a pivotal role in cell death pathway induced by H/R in these cells.

P1-N-097

Suppressive effect of 4-phenylbutyrate on the aggregation of Pael-R and endoplasmic reticulum stress

MASAYUKI KANEKO[1,2], KYOKO KUBOTA[2], YOSHIFUMI NIINUMA[2], YASUNOBU OKUMA[1,2], YASUYUKI NOMURA[2,3,4]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba Institute of Science, [2]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, [3]Hokkaido University Graduate School of Medicine, [4]Yokohama College of Pharmacy

ER stress is defined as an accumulation of unfolded proteins in the endoplasmic reticulum (ER). 4-phenylbutyrate (4-PBA) has been demonstrated to promote the normal trafficking of the ΔF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutant from the ER to the plasma membrane and to restore activity. We have reported that 4-PBA protected against cerebral ischemic injury and ER stress-induced neuronal cell death. In this study, we revealed that 4-PBA possesses chemical chaperone activity in vitro, which prevents the aggregation of denatured α-lactalbumin and bovine serum albumin (BSA). Furthermore, we investigated the effects of 4-PBA on the accumulation of Parkin-associated endothelin receptor-like receptor (Pael-R) pathologically relevant to the loss of dopaminergic neurons in autosomal recessive juvenile Parkinsonism (AR-JP). Interestingly, 4-PBA restored the normal expression of Pael-R protein and suppressed ER stress induced by the overexpression of Pael-R. In addition, we showed that 4-PBA attenuated the activation of ER stress-induced signal transduction pathways and subsequent neuronal cell death. Moreover, 4-PBA restored the viability of yeasts that fail to induce ER stress response under ER stress conditions. These results suggest that 4-PBA suppresses ER stress by directly reducing the amount of misfolded protein, including Pael-R accumulated in the ER.

P1-N-098

SEA0400, a specific inhibitor of Na^+/Ca^{2+} exchanger, protects astrocytes from NO-induced apoptosis

TATSUYA KITAO[1], KATSUHIRO NAKAGAWA[1], YUKO FUZISAKI[1], YUKIO AGO[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]

[1]Laboratory of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Division of Experimental Disease Model, The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Na^+-Ca^{2+} exchanger (NCX) plays an important role in the regulation of intracellular Ca^{2+} concentration. We previously reported that nitric oxide (NO) stimulated the activity of NCX in cultured astrocytes and microglia, suggesting that NCX may be involved in the effect of NO. Consistent with this hypothesis, we showed that SEA0400, a potent and selective inhibitor of NCX, attenuated NO-induced apoptosis in cultured microglia and this effect is related to an inhibition of NO-induced ER stress. In this study, we investigated the effect of SEA0400 on NO-induced cell death in cultured rat astrocytes. Treatment with sodium nitroprusside (SNP), a NO donor, caused a decrease in cell viability with an increase in the levels of reactive oxygen species (ROS) and a decrease in mitochondrial membrane potential. The experiments using Hoechst 33258, Annexin V and caspase inhibitors suggested that SNP-induced decrease in cell viability was due to apoptosis-like cell death. We also found that SNP-induced cytotoxicity differed in endoplasmic reticulum stress response between astrocytes and microglia and that the cytotoxicity in astrocytes was mediated by mitogen-activated protein kinase signal cascade. SEA0400 dose-dependently inhibited SNP-induced apoptosis-like cell death and mitochondrial membrane potential, while it did not affect the increase in the levels of ROS. These results indicate that NCX may be involved in NO-induced apoptosis in cultured astrocytes in an endoplasmic reticulum-independent way

P1-N-099

Abrogation of protein-disulfide isomerase activity via S-nitrosylation links to neurodegeneration

TAKASHI UEHARA[1,2], Tomohiro Nakamura[1], Dongdong Yao[1], Zhong-Qing Shi[1], Zezong Gu[1], Yuliang Ma[1], Eliezer Masliah[3], Yasuyuki Nomura[2], Stuart A. Lipton[1,3]

[1]The Burnham Institute for Medical Research, Center for Neuroscience and Aging, La Jolla, California, USA, [2]Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan, [3]Department of Neurosciences, University of California at San Diego, La Jolla, California, USA

It has been established that stress proteins located in the cytosol or endoplasmic reticulum (ER) participate in maintenance of cell homeostasis and development of tolerance against severe insults. In neurodegenerative diseases, a number of chaperones such as heat-shock protein (HSP), glucose-regulated protein (GRP), or thioredoxin (TRX)-related protein can ameliorate accumulation of misfolded proteins triggered by oxidative/nitrosative stress or mutated gene products. Protein-disulfide isomerase (PDI) is one of TRX-related ER chaperones and functions as a protective protein against apoptotic neuronal cell death triggered by hypoxia/ischemia.

Here we show that PDI is S-nitrosylated in brains manifesting sporadic Parkinson's or Alzheimer's disease. Nitric oxide-induced S-nitrosylation of PDI attenuates the enzymatic chaperone and isomerase activities, leads to accumulation of poly-ubiquitinated proteins, and activated the unfolded protein response (UPR) in primary cortical neurons. S-nitrosylation also abrogates PDI-mediated attenuation of cell death induced by ER stress or proteasome inhibition in human neuroblastoma SH-SY5Y. Thus, PDI can prevent neurotoxicity associated with ER stress and protein misfolding but NO blocks this protective effect in neurodegenerative disorders via PDI S-nitrosylation.

P1-N-100

AMPA induced excitotoxic morphological changes in hippocampal neurons

KYOKO IBARAKI, Seiji Yamamoto, Yong Wang, Susumu Terakawa

Photon Medical Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

In our previous study, under the video-enhanced contrast-differential interference contrast microscope, rapid nuclear granulation followed by cellular swelling were observed, within 20 minutes after continuous exposure to high concentration of glutamate, in hippocampal neurons.To investigate whether AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) induces comparable morphological changes, we observed hippocampal neurons upon continuous exposure to AMPA. Exposure to high concentration of AMPA (1 mM, 100 μM) showed rapid nuclear granulation and cellular swelling within 5 minutes. These morphological changes are similar to those induced by continuous exposure to high concentration of glutamate. Low concentration of AMPA (10 μM) slowly induced cellular swelling within an hour, however, marked nuclear granulations were not observed. Non-competitive AMPA receptor antagonist, GYKI-52466 (50 μM), completely blocked these morphological changes after continuous exposure to 100 μM AMPA for an hour. In contrast NMDA receptor blocker, MK-801 (100 μM), did not block the changes after continuous exposure to high concentration of AMPA. These results suggest that: 1) AMPA exposure showed excitotoxicity based on morphological changes in hippocampal neurons in dose-dependent manner.; and 2) the AMPA-dependent, but not NMDA-dependent pathway exists in excitotoxicity in hippocampal neurons.

P1-N-101

A novel regulation of caspase-3 by its binding proteins, C3BP1 and C3BP2

TAKASHI WATANABE[1], Takeshi Mukasa[1], Kumiko Hirai[2], Takashi Nonaka[2], Fuyuki Kametani[2], Masato Hasegawa[2], Toshihide Nukada[1]

[1]Neuronal Signaling Laboratory, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan, [2]Molecular Neurobiology Laboratory, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

Caspase-3 plays a critical role in the process of apoptosis. To clarify the mechanism of the caspase-3-induced apoptosis in neuron, we have purified novel caspase-3 binding proteins (C3BPs) from rat brain using affinity chromatography on an immobilized caspase-3. One of C3BPs (C3BP2) is supposed to have two alternative splice variants: long (C3BP2-L) and short forms (C3BP2-S). When an active-form of caspase-3 (Csp) was co-expressed with C3BP1 or C3BP2-S using a bicistronic dual expression system, C3BP1 and C3BP2-S significantly increased the activity and the amount of caspase-3, resulting in enhancement of caspase-3-induced apoptosis. Inversely, C3BP2-L suppressed caspase-3 activities and Csp-induced apoptosis as well. Moreover, immunofluorescent imaging revealed a co-localization of Csp with C3BP1, C3BP2-S and C3BP2-L and a translocation of Csp to the site of C3BP1 or C3BP2-S. These results indicate that C3BP1 and C3BP2 are novel regulators of caspase-3.

P1-N-102

Overexpression of sigma-1 receptor prevents cell death induced by nitric oxide

TOSHIFUMI YAMAMOTO[1], TOMOYUKI ENOKIYA[1], TOSHIHIDE NUKADA[2], HIDEKO YAMAMOTO[3]

[1]Lab. of Molecular Recognition, Graduate School of Arts and Sciences, Yokohama City University, Yokohama, Japan, [2]Dep. of Neural Signaling, Tokyo Inst. Psychiatry, Tokyo, Japan, [3]Dep. of Psychobiol, Tokyo Inst. Psychiatry, Tokyo, Japan

We previously reported that low concentration of nitric oxide (NO)-donor, NOR3 induced cell death with properties of apoptosis in undifferentiated PC12 cells. After differentiation by nerve growth factor (NGF) treatment, PC12 cells were reported to acquire the resistance against oxidative stress including NO toxicity. Recently, we also demonstrated that overexpression of sigma-1 receptor induced neurite sprouting in PC12 cells likely with NGF treatment. In this study we investigated the possible role of sigma-1 receptor to promote the neuroprotective functions against oxidative stress induced by low concentrations of NO by using PC12 cells overexpressing sigma-1 receptor (sigmaR1-OE). SigmaR1-OE cells were reduced in the proliferation rates compared with those of vector control cells, and began to promote neuronal sprouting from 24 hours after plating without any priming treatments. At 3-days in culture, sigmaR1-OE cells were well differentiated and significantly more resistant to NOR3 (an NO donor) induced apoptotic cell death than the vector control cells. We examined the cellular antioxidant systems in sigmaR1-OE cells. The activity of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase (GPX) increased in sigmaR1-OE cells but not superoxide dismutase and catalase. Furthermore, the cellular glutathione(GSH) content was also increased. These findings suggest that the protection by overexpression of sigma-1 receptor from the NO-induced apoptotic cell death might be associated with the activation of GSH-dependent antioxidant systems.

P1-N-103

Calmodulin plays an important role in glutamate-induced neuronal cell death

Yasufumi Shirasaki, Yoshito Kanazawa, Yumiko Isobe, Mitsuhiro Makino

New Product Research Laboratories II, Daiichipharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan

An excessive elevation of intracellular Ca^{2+} levels is known to play an important role in the pathological events following cerebral ischemia. It is proposed that the elevation of intracellular Ca^{2+} levels in neurons can be brought about by a massive influx of extracellular Ca^{2+} through voltage-gated or agonist-activated channels, and a release of Ca^{2+} from intracellular store sites such as endoplasmic reticulum and mitochondria. However, the mechanisms by which Ca^{2+} overload leads to neuronal cell death have not been fully elucidated. We here show that Ca^{2+}/calmodulin (CaM) involves in cell death following Ca^{2+} overload. We first generated a mutant calmodulin with a defect in three of four Ca^{2+}-binding sites and transfected the mutant into cultured rat cortical neurons. Neurons expressing the mutant had low responses of CaM-dependent signaling to membrane depolarization by high KCl and were less susceptible to glutamate-induced cell damage than were empty vector or wild-type calmodulin-tranfected cells. These results suggest that blocking CaM function is protective against excitotoxic insult. To further investigate the involvement of CaM in neuronal damage, we then used neurons overexpressing PEP-19, a brain specific CaM-binding protein that can inhibit CaM functions. When PEP-19 was overexpressed in primary cortical neurons, they became resistant to cell death induced by glutamate. We furthermore found that exposure of neurons to glutamate led to a marked decrease in PEP-19 level, which may proceed to neuronal death through CaM activation. Taken together, these results suggest that Ca^{2+}/CaM plays a critical role in the processes of Ca^{2+}-induced neuronal cell death and that inhibition of CaM can attenuate brain damage.

P1-N-104

Neuroprotective effects of 1MeTIQ against glutamate-induced excitotoxicity

TOSHIYUKI OHSAWA[1], Yaichiro Kotake[1], Yusuke Nakatsu[1], Katsuhiro Okuda[1,2], Shigeru Ohta[1]

[1]Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan, [2]Faculty of Pharmaceutical, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan

1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(1MeTIQ), an endogenous brain amine, is suggested as a parkinsonism-preventive compound and its content in parkinsonian brain is decreased compared with that in control brain. In this study, we investigated the effect of 1MeTIQ on the neurotoxicity induced by L-glutamate(Glu) using primary cultures of rat cortical neurons. Chronic neurotoxicity by exposure of cortical cultures to 500 μM Glu for 24 h and delayed neurotoxicity by exposure to 1 mM Glu for 10 min caused a marked decrease in cell viability, as determined by tripan blue exclusion assay. 1MeTIQ(5-50 μM) prevented Glu neurotoxicity in a concentration-dependent manner. Glu-induced intracellular Ca^{2+} increase was reduced by 1MeTIQ, which was measured by Fura-2 AM. However, neuroprotective effects of 1MeTIQ were completely blocked by wortmannin, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase(PI3k) that is an upstream signaling protein of Akt. Actually, 1MeTIQ activated Akt by phoshorylation of Ser473. 1MeTIQ induced Cu,Zn-superoxide dismutase(Cu/Zn-SOD) expression, and the effect was blocked by wortmannin. Furthermore, 1MeTIQ restrained Glu-indeuced reactive oxygen species. Taken together, 1MeTIQ protected Glu excitotoxicity, and our results suggest that the inhibition of Ca^{2+} infux and the activation of PI3k/Akt pathway are involved in the neuroprotection mechanism.

P1-N-105

Effect of cyclophosphamide (CP) on neuronal survival in cultured cortical neurons

HIROMI KITAZAWA[1], Tadahiro Numakawa[2], Madinyet Niyaz[1,2], Emi Kumamaru[2], Hiroshi Kunugi[2], Motoshige Kudo[1]

[1]Pathology Department of Tokyo Medical University, Tokyo Japan, [2]National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

Cyclophosphamide (CP) has been used extensively as an antitumour agent and immunosuppressant in the clinic. However, the role of CP in the central nervous system has not been fully elucidated. In the present study, CP was applied to cortical cultures prepared from rats cereberal cortex, then survival of neurons were determined by estimating an activity of a mitochondorial enzyme and immunostaining with anti-MAP2 antibody, a neuronal marker. Interestingly, CP promoted neuronal survival under the serum-deprived condition in a dose-dependent manner. Further, activation of ERK and up-regulation of Bcl-2, both are known as anti-apoptotic factor, were observed. Furthermore, inhibition of the MAPK/ERK pathway canceled the neuronal survival and up-regulation of Bcl-2 by CP application, suggesting that CP has an important effect on survival of neurons through the MAPK/ERK pathway and up-regulation of Bcl-2.

P1-N-106

Overexpression of calsyntenin family accelerates neuronal death.

YOKO UCHIDA, FUJIYA GOMI

RT for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Beta-amyloid (Aβ) may play an important role in pathogenesis of AD, because Aβ has toxic effect to cultured neuronal cells. To understand the molecular mechanisms of Aβ actions, we have identified calsyntenin-3 as a Aβ-induced molecule by PCR-subtraction and QRT-PCR. The calsyntenin protein family, Cst-1, Cst-2 and Cst-3, is the postsynaptic membrane protein in excitatory synapses. Northern blot analysis revealed up-regulation of Cst-3, down-regulation of Cst-2 and no alteration of Cst-1 in A β1-42 treated neurons. Cultured cortical neurons overexpressing either Cst-2 or Cst-3 were more susceptible to apoptosis by serum withdrawal than those expressing N-terminal truncated MAP1B fragment, which overexpression did not accelerate neuronal death. These results indicate that the calsyntenin genes are differentially regulated in Aβ-treated cortical neurons but they have similar role for neuronal death, acceleration of neuronal death.

P1-N-107

Effect of nerve growth factor on apoptosis-associated increase in acetylcholinesterase activity

XUEJUN ZHANG[1], Hua Jiang[1], Jingya Zhang[1], Hui Zhu[1], Hong Li[2]

[1]Laboratory of Molecular Cell Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China, [2]DEFEMA, Faculté de Medecine et de Pharmacie, University of Rouen, France

Acetylcholinesterase (AChE) is thought to play an important role during apoptosis. We used rat PC12 cells as a neuronal model to examine changes in AChE expression and catalytic activity during H_2O_2-induced apoptosis. Our results indicate that AChE activity, but not protein expression, increases in apoptotic PC12 cells. Glutathione, which is involved in cellular redox homeostasis, or rotenone, a respiratory complex I inhibitor, inhibited the increase in AChE activity, suggesting that reactive oxygen species play a key role in this increase. Further investigation showed that the elevation of AChE catalytic activity was observed after the release of cytochrome c from mitochondria into the cytosol and activation of caspase family members. When PC12 cells were treated with both nerve growth factor (NGF) and H_2O_2, the the elevation of AChE activity, cytochrome c diffusion, as well as apoptosis were markedly attenuated. However, wortmannin, an NGF receptor signal cascade inhibitor, abolished these protective effects. The overexpression of constitutively activated Akt, which is a downstream signaling element of the NGF receptor TrkA, delayed mitochondrial collapse and inhibited elevation of AChE activity. Thus, NGF prevented apoptosis and elevation of AChE activity by activating the Akt pathway and stabilizing the function of mitochondria.

P1-N-108

Solution structure of amyloid β-peptide as studied by stable-isotope-assisted NMR spectroscopy

MAHO UTSUMI[1,2], YOSHIKI YAMAGUCHI[1,3], NORIKO TAKAHASHI[1,3,4], NAOKI YAMAMOTO[5], KATSUHIKO YANAGISAWA[5], KOICHI KATO[1,2,3,4]

[1]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Nagoya, Japan, [2]Institute for Molecular Science, Okazaki, Japan, [3]CREST/JST, Kawaguchi, Japan, [4]GLYENCE Co. Ltd., Nagoya, Japan, [5]National Institute for Longevity Sciences, Obu, Japan

The conversion of monomeric amyloid β-peptide (Aβ) to its aggregated, toxic form is a crucial step in Alzheimer's disease. So far, solid-state NMR studies have suggested that resultant Aβ fibrils adopt a cross-β-conformation with the individual β-strands perpendicular to the fibril axis. However, underlying mechanisms of the initial step of the inter-molecular interactions of Aβ leading to its fibril formation have been poorly understood, because of the difficulties in characterization of conformational status of monomeric Aβ. Here we report an NMR study of Aβ and its hereditary variants in solution. To collect structural information at atomic resolution, we produced those peptides in *Escherichia coli* as ubiquitin fusion proteins to achieve ^{13}C- and ^{15}N-labeling for detailed NMR analyses. Enzymatically de-ubiquitinated peptides were subjected to multi-dimensional NMR measurements. To characterize solution structure of monomeric Aβ, we made a site-directed spin labeling at the N- or C-terminus of Aβ as a source of long-range distance information. Paramagnetic line-broadening was observed for peaks not only from the residues in the amino acid sequences proximal to the spin-labeled termini but also from those located in middle sequences of the Aβ peptide, which was shown to be primarily due to intra-molecular interactions. These data indicate that conformation of Aβ in solution is not completely random but has a tendency to assume a bent conformation. A systematic study to characterize solution structures of the Aβ variants is under way in our laboratories.

P1-N-109

Endoplasmic reticulum stress participates in retinal cell death

MASAMITSU SHIMAZAWA[1], YUTA INOKUCHI[1], YASUSHI ITO[1], MASAYUKI MIURA[2], HIDEAKI HARA[1]

[1]Department of Biofunctional Molecules, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan, [2]Department of Genetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Tokyo, Japan

We studied endoplasmic reticulum (ER) stress following *in vitro* and *in vivo* retinal damage induced by *N*-methyl-D-aspartate (NMDA), tunicamycin, or raised intraocular pressure (IOP). Retinal immunoreactivities for glucose-regulated protein (GRP) 78/BiP, the phosphorylated form of eukaryotic initiation factor 2α, and C/EBP-homologous protein (CHOP) increased after tunicamycin (*in vitro* or *in vivo*) or NMDA (*in vivo*). We used ER stress-activated indicator-transgenic mice with the F-XBP1DBD-venus expression gene to identify cells under ER-stress *in vivo*. Twenty-four hours after intravitreal injection of tunicamycin or NMDA, or after raising IOP, the retinal fluorescence intensity arising from XBP-1-venus fusion protein was visualized. The distribution and time-course of changes in the intensity of such fluorescence were measured in retinal flatmount and transverse sections. Fluorescence intensity was first increased in cells of the ganglion cell layer (GCL) and inner plexiform layer at 12 and 24 h, respectively, after NMDA injection, and the increase peaking in GCL cells at 24 h. Hence, ER stress may play a pivotal role in retinal ganglion cell death.

P1-N-110

Functional analysis of neuronal nitric oxide synthase variant, nNOS-μ

YOSUKE INUI[1], MASAYUKI HARA[1], SHUNJI KOZAKI[2], HIDESHI IHARA[1]

[1]Graduate School of Science, Osaka Prefecture University, Osaka, Japan, [2]Graduate School of Life & Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, Osaka, Japan

nNOS is alternatively spliced. An nNOS splice variant form, nNOS-μ, was first found to be selectively expressed in rat skeletal muscle. Previously, we showed that nNOS-μ was also expressed in the brain and the expression pattern was different from that described for nNOS. This suggested that nNOS-μ plays unique roles in different neurons. To data, however, the function of nNOS-μ has been unclear. In this study, we generated a transformant of PC12 cells that stably expressed nNOS-α and -μ. Further, we examined the effect of a neurotoxin, 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP^+), on these cells.For generating stable cell lines expressing nNOSs, PC12 cells were infected with lentiviruses containing rat nNOSs genes. After blastidin selection, nNOS-expressing cells were isolated by the limited dilution method, and nNOS expression was confirmed the expression by immunoblotting and immunocytochemistry. Cells were exposed to MPP^+ and their viability was measured 48 h after the treatment by using the MTT assay.Several clones expressing nNOS-α and& -μ were isolated. Of these, the clones that expressed high levels of nNOS and proliferated fast were chosen and used for the analysis. Immunocytochemistry revealed that both nNOSs were expressed in the cytosol. MPP^+ exhibited the toxicity to the cells that expressed nNOS -α and -μ. The sensitivity of nNOS-α-expressing cells to MPP^+ was higher than that of the control cells, however that of the nNOS-μ-expressing cells was equal to that of the control cells. Since the toxic mechanism of MPP^+ is thought to involve free radical production, nNOS-α may control free radical level in cells by a mechanism different from that of nNOS-μ.

P1-N-111

Circling behavior and brain injury in neonatal rats with hypoxic-ischemic encephalopathy

AYUMI OGATA[1], KENICHI MISHIMA[1], KAZUHIKO HARADA[1,2], RYU ONITSUKA[1], TOMOAKI IKEDA[2], NOBUAKI EGASHIRA[1], KATSUNORI IWASAKI[1], MICHIHIRO FUJIWARA[1]

[1]Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University, Fukuoka, Japan, [2]Department of perinatology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy is known to occur in 0.2-0.4% of full-term neonates, and 25% of the survivors induce permanent neurofunctional deficits. In animal studies of cerebral ischemia, the righting reflex loss in forebrain ischemia model, and the circling, palsy, no visual placing in focal ischemia model has been used for the evaluation of cerebral ischemia. However, there was none in hypoxic-ischemia (HI) in neonatal rats. In the present study we investigated which behavioral changes parallel the brain injury induced by the HI in neonatal rats. At postnatal day 7, pups underwent unilateral carotid artery ligation followed by exposure to 8% oxygen for 1 or 2 hrs. One day after the HI insult, we measured the neurobehavioral performance [righting reflex, geotaxis reflex, circling behavior (1 min), activity (5 min), ultrasonic vocalizations (USVs, 40±10 kHz, 2 min)], and the infarct volume by 2,3,5-triphenyltetrazonium chloride (TTC) staining. The ratio of ipsilateral circling behavior in only the 2hr-HI-treated group significantly increased, and the number of USVs in both 1hr- and 2hr-HI-treated groups significantly decreased 24 hrs after the HI insult. The infarct volume was seen by TTC staining in only 2hr-HI-treated group. The ratio of ipsilateral circling behavior but not the USVs significantly correlated with the infarct volume. Dexamethasone (0.5 mg/kg, i.p.) completely suppressed the circling behavior and the brain injury but not the USVs in the 2hr-HI-treated group 24 hrs after the HI insult. The results demonstrate for the first time that ipsilateral circling behavior can be quantified in the acute phase of perinatal HI and has strong predictive value for anatomic extent of brain injury induced by the HI insult in neonatal rats.

P1-N-112

Apotosis of S-100-positive astrocytes and increment of stem cell in ischemia-induced CA1 cell death

KAZUMASA YAMAGUCHI[1], KOUJI IWATA[1], KENJI HORINOUCHI[1], YOSHIMI TATSUMI[2], MORIO TATSUMI[2]

[1]Nihon Bioresarch Inc, Gifu, Japan, [2]Narabyouri research Co, Ltd., Nara, Japan

In animal model of middle cerebral artery occlusion, S-100-pasitive astrocytes in focal region decreaced and then increased elevations of S100B levels in blood or cerebrospinal fluid. It is suggested that the excessive S100B promotes the expression of middle cerebral artery occlusion. We investigated in the changes of s-100-positive astrocytes in and stem cell in animal model of 4VO-transient ishemia. Male WI rats at 9 weeks were used in the present study. The animals were anesthetized with ether were fixed in a stereotaxic-like frame; the vertebral arteries were then bilaterally electrocoagulated. Subsequently, the animals were placed in the supine position and the carotid arteries were carefully isolated from the adjacent tissues and loosely snared with a silk thread. The thread was gently tightened for a period of 10 min.Loss of the righting reflex within 2 min of carotid occlusion, unresponsiveness to gentle touch, mydriasis, and tonic extension of the paws were considered to indicate effective ischemia.Rats killed at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 and 63 to 66 days after transient ischemia.The GLAST-positive cell of pyknosis and cytolysis appered in hippocampus CA1 pyramidal cells after 1 to 2 days after transient ischemia. Those cells were GFAP-positive and S-100-positive. Then number of hippocampus CA1 pyramidal cells decreased. Concurrently, stem cell increased in RMS and GLAST expressed in differentiating cells to astrocytes. It is thought that this appearance of GLAST in RMS protects hippocampus CA1 pyramidal surviving cells, and this break down excessive glutamic acid.The increment of stem cell in RMS peaked after of 2-3 day and then decreased after 7days, and continued for 63-66days after ischemia.

P3-B-001

統合失調症病態モデルとしての周産期仮死経験ラットの検討

和久田智靖[1]、渡部崇[1]、岩田泰秀[1]、松崎秀夫[1,2]、鈴木勝昭[1]、武井教使[1,3]、森則夫[1,3]

[1]浜松医大・医・精神、[2]阪大院・医・子どものこころの発達研究センター、[3]浜松医大・医・子どものこころの発達研究センター

産科合併症による周産期脳虚血は統合失調症の有力な発症危険因子である(Geddes et al. Schizophr Bull 1999, Matsumoto et al. Psychol Med 2001, Cannon et al. Am J Psychiatry 2002)。従って、実験的に子宮内胎児仮死を経験させたラット（仮死モデル）は統合失調症モデルとしての有用性を備えていると考えられる。我々は統合失調症モデルとしての仮死モデルの行動上の特性と、それに関連する組織病理学的特徴を検索してきた。今回、これまでに得られた所見を報告する。SD系雌性ラットを妊娠満期最終日に開腹して子宮を取り出し、仮死群と帝王切開群を作成した。仮死群は双角子宮の一側を、胎仔を含んだまま37℃ の生理食塩水に15分間浸漬して仮死状態を経験させたもので、帝王切開群はもう一側の子宮から得られた仔である。対照として同日に別の母から生まれた仔を用いた（自然分娩群)。3群の仔を同じ代理母ラットに保育させ、生後3週から12週の各時点（ヒトでの思春期から成年初期に相当する）で、メタンフェタミン応答や、海馬の組織病理学的変化について検討した。その結果、12週の仮死群では、1）移所行動量によって示されるメタンフェタミン応答が亢進し、それに対応する組織病理学的変化として、2）海馬顆粒細胞層内側で神経細胞新生の低下、3）海馬顆粒細胞数の減少、4）海馬のCA1からCA3に至る領域での錐体細胞数の減少が認められた。本研究の結果は、海馬の機能障害はメタンフェタミン応答の亢進をもたらすという、先の我々の実験結果（Tani et al, 2001）と矛盾しない。さらに、海馬の機能障害は神経幹細胞の機能異常によるものであることを示唆し、このことは、翻って、我々の統合失調症の神経幹細胞機能異常仮説（森ら、2002; 2003; 2004）の妥当性を支持するものである。

P3-B-002

新生仔期PCP投与による皮質辺縁系BDNFの増加とPPI異常

高橋誠[1]、渡部雄一郎[1]、水野誠[2]、鍋島俊隆[3]、染矢俊幸[1]、那波宏之[2]

[1]新潟大院・医歯・精神医学、[2]新潟大・脳研・分子神経生物、[3]名古屋大院・医・医療薬学

【目的】新生仔期ラットにPCPを投与すると、シナプス発達が障害され、成熟後にもさまざまな行動異常を示すことが知られている。なかでもPCP誘発性のプレパルスインヒビション(PPI)の低下は、成熟ラットへの投与では一過性なのに対し、出生直後の新生仔投与では永続的なため、統合失調症などの慢性の精神神経疾患との関連が注目される。しかし、この現象を説明しうる分子メカニズムは明らかにされていない。PCPと同じくNMDA受容体の非競合阻害剤であるMK-801の投与もPPIを低下させ、皮質辺縁系のBDNFを増加させることが知られている。今回我々は、新生仔期および成熟後ラットにPCPを投与し、PPI低下と脳内の神経栄養因子（BDNF）発現変化について比較検討した。【方法】実験には8週齢の雄性Wistarラットおよび新生Wistarラットを用いた。PCP(10 mg/kg)の皮下注射を14日間反復して行った。投与終了後、脳組織を分取し、two-site EIA法によるBDNF測定と、ウェスタンブロッティング法によるグルタミン酸受容体サブユニットの測定を行った。PPI測定は常法により行った。【成績】8週齢でのPCP反復投与では嗅内野、帯状回を中心に広範なBDNF増加がみられた。しかし投与終了後にこれらの変化は著しく減弱したことから、成熟ラットにおけるPCPによるBDNF増加は一過性の変化と考えられた。これに対し新生仔期では反復投与による海馬、嗅内野のBDNF増加が成熟後まで持続した。また海馬NR1、GluR2/3サブユニットの増加もみられた。これらのBDNF変化と平行してPPIの低下も観察された。8週齢ラットではPCP投与直後でのみPPIが低下し、PPIへの慢性効果はみられなかった。以上のようにPCPによるPPI低下はBDNF発現上昇と相関していた。【結論】新生仔期にPCPを投与すると、成熟後までBDNF増加とPPI低下が持続する。これらの持続的な神経栄養因子の異常発現は、統合失調症、側頭葉てんかんでも報告されており、これら脳疾患での脳発達障害仮説を支持するエビデンスとして注目される。

P3-B-003

Dysbindin knockout mouse reveals abnormal locomotor activity in novel environment

SATOKO HATTORI[1], Sachie Chiba[1,2,4], Masatoshi Takeda[2,3], Hiroshi Kunugi[1], Ryota Hashimoto[1,2,3]

[1]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and PsychiatryTokyo, Japan, [2]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan, [3]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development,Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan, [4]Tokyo University of Agriculture and Technology Department of Biotechnology and Life Science, Tokyo, Japan

Schizophrenia is a complex genetic disorder, characterized by multiple susceptibility genes. Dysbindin (dystrobrevin-bindin protein 1; DTNBP1) is a susceptibility gene for schizophrenia. Genetic evidence for the association between the disorder and the dysbindin gene has repeatedly been reported in various populations world wide. Recently, decreased expression levels of dysbindin mRNA and protein have been reported in postmortem brain in patients with schizophrenia, and we previously found no consistent pattern of altered dysbindin expression in mouse brain with chronic antipsychotic treatment. These data suggest that decrease of dysbindin in brain of schizophrenic subjects is not likely to be a simple artifact of antemortem drug treatment. Thus, we performed behavioral analysis in sandy mice, which has a deletion in dysbindin gene and expresses no protein. All experiments were performed with male mice that were 7 weeks old at beginning of the behavioral tests. The lack of dysbindin protein had no obvious abnormalities of sensory-motor reflexes and wire hang test. Sandy mice showed decreased locomotor activity and time in the center in the open field test. Moreover, subtle behavioral abnormality was observed in elevated plus maze test and social interaction test in sandy mouse. Our results suggest that dysbindin might be involved in exploratory behavior in novel environment.

P3-B-004

母子分離ストレスがコンプレキシン2遺伝子欠損マウスに与える影響

加藤邦夫、山内祥豪、澤田健、西原真理、秦麗虹、姜広宇、谷新医

高知大学医学部神経精神科学教室

統合失調症の発症過程には遺伝的要因と環境要因が存在すると考えられている。動物を用いた海馬障害モデル研究や患者での疫学研究により、発達初期におけるストレスや物理的損傷、ウイルス感染などがその後の神経回路の発達に影響を与え、思春期およびそれ以降に発病を引き起こすという神経発達仮説が提唱されている。Complexin 2は、前シナプス局在性の伝達物質放出関連蛋白であり、その詳細な生理機能は不明であるが、統合失調症などの精神疾患において発現が減少していると報告され、遺伝的発病要因の一つとして考えられている。我々はこの仮説を、complexin 2遺伝子欠損マウスを用いて検証し、精神疾患モデルとしての妥当性を検討した。生後2-15日に毎日1時間の母子分離を行い、2週間後に海馬の薄節標本（500 μ m）を製作し、電気生理学的手法を用いてCA1領域錐体細胞層の集合シナプス電位の可塑性を測定し、異なる遺伝子型間でストレスの影響を調べたところ、シナプスの基本性能にはストレスの影響は認められなかったが、theta burst（100Hz、50msec X 6 in 1sec）で誘導されたシナプス反応長期増強現象（LTP）は、ストレスを与えられた遺伝子欠損マウスにおいて有意に減少した。また生後3ヶ月目に水迷路試験を行い、空間記憶に対する影響を調べたが、ストレスを与えた遺伝子欠損マウスにおいて空間記憶の形成に有意な低下が認められた。これらの結果はcomplexin 2遺伝子欠損マウスが記憶の形成に関してストレスに対する脆弱性をもつことを示している。また統合失調症症状モデルとして知られている、methamphetamine投与後における移所運動量の異常増加を調べた結果、母子分離ストレスを与えられた遺伝子欠損マウスにおいて、移所運動量の著明な増加が認められた。これらの結果よりComplexin 2遺伝子欠損動物の統合失調症モデル動物としての妥当性が示された。

P3-B-005

統合失調症の神経発達障害モデルラットにおける脳内GABAA受容体の変化

遠藤憲一[1]、堀孝文[2]、安部秀三[3]、鈴木利人[4]、朝田隆[2]

[1]筑波大院・人間総合科学研究科精神病態医学分野、[2]筑波大学精神科、[3]栗田病院、[4]順天堂大学精神科

【目的】統合失調症の病因の1つに神経発達障害が想定されている（神経発達障害仮説）。この仮説の動物モデルである、新生仔期に腹側海馬を傷害した（neonatal ventral hippocampal lesion；NVHL）ラットは思春期後にはじめて統合失調症と類似した行動の異常を示す。また、統合失調症の死後脳ではγ-アミノ酪酸（GABA）神経系の機能低下を示唆する所見も報告されている。本研究ではNVHLラットの前頭部皮質と線条体における$GABA_A$受容体サブユニットmRNAの変化を *in situ* hybridizationを用いて検討し、さらに$GABA_A$受容体の発現量をautoradiographyにて計量した。

【方法】手術：生後7日（PD7）目に定位脳手術により両側腹側海馬にイボテン酸を注入し傷害したものをlesion群とした。対照（sham）群には同様にPBSを注入した。行動実験：思春期の前後で新奇環境での行動量を測定した。$GAGA_A$受容体のα 1、β 2、β 3のmRNAに相補的なoligonucleotideをプローブとして用いた。インキュベーション後の切片はフィルムに感光させスキャナーで取り込み画像化しimage Jを用いて解析した。$GAGA_A$受容体のピクロトキシン部位に結合する[^{35}S]TBPSを用いてautoradiographyを行いBAS5000を用いて定量解析した。比較は前頭部皮質（PFC）と線条体で行った。

【結果】NVHLラットは思春期後に新奇環境で過活動となった。思春期前ではLesion群のα 1サブユニットのmRNAがPFCにて有意に減少していた。思春期後ではα 1、β 2サブユニットのmRNAがPFCにて有意に増加していた。一方β 3サブユニットでは線条体で有意に増加していた。また、TBPS結合では思春期後にPFCにて有意な増加が認められた。

【考察】NVHLラットの脳内GABAA受容体サブユニットのmRNAや$GABA_A$受容体は、思春期後に変化を認め、これと思春期後に顕在化するストレスに対する過敏性が関係する可能性が示唆された。

P3-B-006

統合失調症死後脳におけるカルシニューリンの免疫組織化学的検討

和田明[1]、國井泰人[1,2]、楊巧会[1]、池本桂子[1]、丹羽真一[1]

[1]福島医大・医・神経精神、[2]福島医大・医・第二病理

カルシニューリン (Calcineurin;CaN) は現在知られている唯一のカルシウム･カルモジュリン依存性セリン / スレオニン脱リン酸化酵素である。カルシニューリンはドパミン系、グルタミン酸系経路の下流に位置しており、神経可塑性や神経細胞のアポトーシスに関与しているといわれている。近年統合失調症とカルシニューリンとの関連が複数報告されており、統合失調症カルシニューリン仮説が提唱されている。Miyakawa らは前脳特異的 CaNB ノックアウトマウスが統合失調症様の行動パターンを示すと報告しており、また、Tonegawa らは統合失調症の遺伝負因を持つ家系の大規模な伝達不平衡解析法を行い、カルシニューリン蛋白質複合体の中心的機能サブユニットをコードしている PPP3CC 遺伝子が統合失調症と関係があることを報告している。しかし、カルシニューリンについての死後脳を用いた定量的免疫組織学的検討は殆ど行われていない。我々はより詳細に統合失調症におけるカルシニューリンの異常を明らかにするために、統合失調症死後脳を用いて免疫組織化学的検討を行った。対象は、当講座精神疾患死後脳バンクにおいてホルマリン固定保存された統合失調症死後脳 9 例と、年齢、性別、死後脳時間等をマッチさせた健常対照群死後脳 9 例とし、それぞれ前頭前野皮質（BA46）をブロックとして切り出し、5 μm のパラフィン切片を作成、LSAB（Labeled StreptAvidin Biotin）法による免疫染色を施行した。得られた染色パターンは画像解析ソフトウェア（WinROOF）を用いて、陽性細胞率、陽性細胞密度などについて定量化し、統合失調症群と健常対照群で比較検討した。本会ではその結果を報告する。

P3-B-007

Instability of the prefronto-mesoprefrontal dopaminergic system in schizophrenia

SHOJI TANAKA

Dept of Electrical Engineering, Sophia University, Tokyo, Japan

Impairments of cognitive functions, such as working memory, are core symptoms of schizophrenia. The activity of the prefrontal cortex related to working memory is known to be modulated by dopamine. For example, delay-period activity is modulated mainly via D1 receptor activation, whereas response-related activity depends on D2 receptor activation. These suggest that the mesocortical dopaminergic system plays essential roles in working memory processing. However, how the hypodopaminergic state of the cortex is related to working memory deficits is not well-described yet. I here report the analysis of the dynamical characteristics of the prefronto-mesoprefrontal closed-loop system with a system dynamics model of the prefronto-mesoprefrontal closed-loop system. This model assumes that mesocortical dopamine neurons are activated by the glutamatergic afferents from the prefrontal cortex, which is subject to the modulation of dopamine released from the axons of the dopamine neurons. When the dopamine neurons are activated highly, the activity of the prefrontal cortex is stable. The activity of the prefrontal cortex tends to be unstable under a hypodopaminergic condition. This occurs when the efficacy of the glutamatergic transmission through the projection from the prefrontal cortex becomes lower (the hypoglutamatergic condition). In this case, the baseline activity of the prefrontal cortex is low, but a slight increase in the dopamine releasability abruptly activates the prefrontal cortex (a catastrophic jump of the prefrontal cortical activity). I will argue how these dynamics would characterize the mesocortical dopaminergic system in the brain of the patients with schizophrenia.

P3-B-008

ミスマッチ陰性電位とP300を用いた統合失調者の視覚認知過程の検討

前川敏彦[1,2,3]、鬼塚俊明[1]、平野羊嗣[1]、平野昭吾[1]、大林長二[1]、飛松省三[2]、神庭重信[1]

[1]九州大学大学院医学研究院精神病態医学、[2]九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理、[3]白十字病院

【目的】事象関連電位（ERP）のミスマッチ陰性成分（MMN）とP300成分はそれぞれ認知の自動処理過程、能動的処理過程を反映するとされている。統合失調症(SC)のERP研究では聴覚性MMNとP300の異常が報告されている。本研究では未だ報告が少ない視覚性MMN（V-MMN)、P300について検討を行い、SCの視覚認知過程の特徴を明らかにすることを目的とした。【方法】慢性期SC者6名にインフォームドコンセントを行い、文書にて同意を得た。被験者は安楽椅子に座りイヤホンで物語を聞いている状態で、1m手前に置かれたモニター画面にランダムに提示される羽の枚数の異なる3種類の風車模様（標準刺激：羽6枚（S)、逸脱刺激：羽24枚（D)、標的刺激：羽60枚（T））を見るようにした。その際にSとDは無視してTでボタンを押すように指示された。各刺激に対するERPを記録し、後頭部（Oz）でのDの反応からSの反応を引算してV-MMNを計算し、頭頂部(Pz)でのTの反応からP300を計算した。【成績】6名全員とも実験を最後まで遂行できた。P300は全員誘発されたが、V-MMNは3名で誘発されなかった。P300は潜時407.8±27.8 ms、振幅13.8±4.9 μVであった。V-MMNは潜時約140~320 msの間に出現し2つの頂点を認めた。早期成分（V-MMN1）は潜時140~230 msに頂点があり、平均振幅は3.0±2.6 μVであった。後期成分（V-MMN2）は潜時230~320 msに頂点があり、平均振幅は4.4±2.7 μVであった。【考察】以前に行った若年成人の成績（Clin Neurophysiol, 2005）と今回の結果を比較するとP300潜時は延長し、振幅は低下していた。V-MMNは若年成人では全員誘発されたのに対して、患者群では3名で誘発されなかった。V-MMNの誘発された3名ではV-MMN全体の潜時、平均振幅は若年成人と同様であった。年齢を一致させた群との比較が必要であるが、SCの視覚認知過程では能動的処理障害が認められても自動処理障害のない群も存在すると考えられた。

P3-B-009

心理ストレスに曝露された妊娠ラットから出生した仔ラットの認知機能異常とその神経生物学的基盤について

安部博史[1]、日高乃理子[2]、渡邉裕子[2]、川越千佳[2]、小田切啓[2]、武田龍一郎[1]、石塚雄太[1]、石田康[1]

[1]宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野、[2]宮崎大学大学院医学研究科

【目的】胎生期ストレスは感情障害や統合失調症などのリスク要因の一つである．妊娠後期における拘束ストレスが，出生した仔ラットの認知機能を障害することが報告されているが，これは現代社会におけるストレスの多くが，物理的なストレスを伴わない心理的なストレスであるという事実と一致しない．そこで，妊娠後期のラットに心理的なストレスを与え，出生した仔ラットの認知機能と神経生物学的基盤について検討を行った．

【方法】6匹のSD系ラットを用い，3匹を心理ストレス曝露群，残りの3匹を無処置群とした．妊娠後期（妊娠14～20日目）の7日間，心理ストレス曝露群に、コミュニケーションボックス内で他のラットがフットショックを断続的に受ける様子を観察させた．心理ストレス群と無処置群から出生した雄ラット（PS群（n=20）およびC群（n=20））は，オープンフィールドテスト，恐怖条件づけ，強制水泳課題を遂行した．行動実験終了後，安静時の血漿コルチコステロン量の測定と，安静時もしくはフットショック負荷後の，前頭皮質，視床下部室傍核，扁桃体，縫線核，青斑核におけるFos蛋白の発現様相について検討した．

【結果と考察】オープンフィールドテストにおいて，PS群の移動活動量がC群よりも有意に減少しており（$p < .05$），PS群の情動反応性が亢進している可能性が示唆された．恐怖条件づけの遂行に群間差は見られなかった．強制水泳課題においてはPS群の無動時間がC群よりも有意に増加しており（$p < .05$），PS群が抑うつ的であることが示唆された．PS群の安静時の血漿コルチコステロン量は，C群よりも多い傾向にあり（$p < .1$），また，PS群の視床下部室傍核におけるFos陽性細胞数は，フットショックの有無にかかわらずC群よりも有意に多かった（$p < .05$）．以上のことより，妊娠後期のストレスは，物理的なものを伴わない心理的なものであっても，出生した仔の情動反応性や抑うつに影響を及ぼし，その神経生物学的基盤には，視床下部室傍核の賦活や副腎皮質からのコルチコステロンの放出を含むストレス反応系の機能亢進が関与している可能性が示唆された．

P3-B-010

機能的MRIを用いた統合失調症の言語課題による神経機構の研究

大久保博美[1]、大久保起延[1]、本下真衣[2]、松田哲也[3]、泰羅雅登[1,4]

[1]日本大学医学部精神医学講座、[2]東京医科歯科大学大学院心療緩和医療分野、[3]玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター、[4]日本大学大学院先端医学講座応用システム神経科学部門

【目的】統合失調症とその親族には知的能力とは独立に文の読みの異常が指摘され、その特徴は遺伝学的な要因を反映した表現型の一つと考えられ(Condray, 2002)、また、袋小路文のような統語的に複雑な文を理解するときに顕著になる(DeLisi, 2001)。この読みの障害に関する神経基盤は未だ明らかではない。一方、俳句は五・七・五の17音を定型とする短い詩で、いわゆる視覚の心的イメージを作り出して、読みが万人に共通して理解しやすいものと考えられる。この俳句を用いた言語課題遂行中に機能的MRIを撮像し，統合失調症に特有の文の読みの異常に関与する神経回路を明らかにすることを試みた。昨年の本学会では、健常者における検討を行い、特異的に海馬の賦活が認められたことから、視覚刺激処理ネットワークに加え、海馬の言語記憶想起ネットワークを用いていることを示唆した。今回、統合失調症による検討を行った。【方法】被験者は日本語を母語とする健常者15名（男性8名、平均27.8 ± 5.1歳）と統合失調症14名（男性7名、平均29.1 ± 5.8歳）である。課題の流れは、まずcueとして暗黒画面が2秒間流れ、その後俳句を10秒間呈示しイメージしてもらい（Representation task)、次にその俳句に関連がある／全く関連がない単語を10秒間呈示し関連の有無を決定してもらった（Decision task)。続く4秒間にその結果をボタン押しし(Reaction task)、最後に自由視を10秒間してリセットする(Reset task)という一連のもので、40回繰り返した。撮像は、1.5TのMRI装置でEPI法を用いた(TR=2000ms, TE=50ms, FOV=192)。画像解析はSPM02を用い、event-relatedデザインで解析し統計検定をおこなった。【結果および考察】統合失調症では健常者とほぼ同様の賦活領域がみられた。すなわち、俳句呈示時には、後頭葉視覚野、頭頂眼野、前頭眼野、前部帯状回、前頭前野、小脳の賦活が認められ、また、単語呈示時にもほぼ同様の賦活領域が認められた。しかし、海馬の賦活は認められなかった。また、俳句呈示時には上側頭回の賦活がみられたが、単語呈示時にはなかった。これらのことから、記憶や自己モニタリングのネットワークに何らかの障害が推測された。

P3-B-011

メチル化を指標とした統合失調症と関連する遺伝子の探索

古賀農人[1,6]、新井誠[2]、白川治[3]、糸川昌成[2,6]、稲田俊也[4]、融道男[5]、有波忠雄[1,6]

[1]筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野、[2]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究部門、[3]神戸大学医学系研究科法医学、[4]帝京大学医学部附属市原病院、[5]東京医科歯科大学、[6]CREST

研究の目的

統合失調症の発症に遺伝要因が関与しており、その遺伝様式はほとんどの患者では多くの遺伝子座が関与する多因子性である。しかしながら、一卵性双生児における不一致例など、ゲノム変異だけでは説明がつかない性質もある。近年、塩基配列の変化は伴わないが娘細胞に伝達される遺伝子発現の調節機構すなわちエピジェネティックな調節機構についての研究が進められるようになり、統合失調症においてもエピジェネティクスの研究が進められている。本研究では統合失調症に関連するエピジェネティックに転写制御を受ける遺伝子の探索を目的とし、統合失調症患者及び対照の前頭葉由来のゲノムDNAを用いて候補遺伝子のスクリーニングを行った。エピジェネティックな転写調節についていくつかの機構が知られているが、本研究では特にCpG島におけるシトシン塩基のメチル化による転写制御に着目して研究を行った。

方法

統合失調症患者および対照のゲノムDNAをそれぞれ制限酵素により断片化し、それらから、メチル化結合ドメインを持つMBD1を用いた*in vitro* selection法によりメチル化シトシンを持つDNA断片を回収した。それぞれのDNA断片の集団に共通なメチル化シトシンを持つ遺伝子を除去するためにサブトラクション法を行った。得られたそれぞれのDNA断片をプローブとして用い、cDNAチップに対してハイブリダイゼーションを行うことで統合失調症患者特異的な候補遺伝子を得た。さらに得られた候補遺伝子の転写量解析を行った。

結果

本研究では*in vitro* selection法によりメチル化を受けている遺伝子を回収でき、患者特異的にメチル化による転写制御を受けている可能性のある遺伝子を検出できた。また、得られた候補遺伝子の転写量について分析した結果、患者において対照と比較して明らかに低下している遺伝子が検出された。このような遺伝子は統合失調症において特異的にメチル化を受けることにより転写量が低下している遺伝子である可能性があり、統合失調症の発症機構の解明にもつながるものと考えられる。

P3-B-012

ミトコンドリア Complex I サブユニット遺伝子 (NDUFV2) と統合失調症との関連

鷲塚伸介[1,2]、亀谷瑞枝[1]、梅景正[3]、栃木衛[4]、幸田和久[4]、佐々木司[3]、加藤忠史[1]

[1]理研・脳科学総合研究センター・精神疾患動態研究チーム、[2]信州大・健康安全センター、[3]東京大・保健センター、[4]東京大院・医・精神医学

【目的】ヒト染色体 18p11 は、双極性障害、統合失調症両障害との連鎖が報告されており、また、精神病症状を伴う双極性障害との連鎖が示唆されるとの報告も存在する領域である。我々は従来より、双極性障害の病態にミトコンドリア機能障害が関与するとの仮説を提示し、18p11 に存在する、ミトコンドリア Complex I サブユニットをコードする核遺伝子、NDUFV2 に着目して、双極性障害との関連を検討してきた。その結果、mRNA 発現量は双極性障害患者由来培養リンパ芽球では健常者に較べて有意に低下しており、プロモーター領域にある機能的多型を含むハプロタイプが、日本人の症例対照研究、および米国人 104 家系のトリオ解析で、双極性障害と関連していることを以前報告した。近年、統合失調症患者でも健常者と比較して,培養リンパ芽球、死後脳ともに、NDUFV2 遺伝子の発現量に有意な変化がみられたとの報告がある。本研究の目的は、NDUFV2 遺伝子について、その多型と統合失調症との関連について検討することである。【方法】双極性障害における関連研究において、有意な関連を認めたハプロタイプを構成する、プロモーター領域の 2 つの多型を解析の対象とした。日本人統合失調症患者群 229 名と、健常コントロール群 222 名について、疾患対照研究を行った。これらの研究は理研および参加施設の倫理委員会の承認を得て、被験者には説明のうえ書面にて同意を得て行われた。【結果】個々の多型単独では、統合失調症との有意な関連はみられなかった。しかし、ハプロタイプ解析では有意な関連を認め、リスクハプロタイプは、双極性障害における解析で認めたものと同一のものであった。【結論】NDUFV2 遺伝子多型は、双極性障害の遺伝的危険因子のみならず、日本人においては統合失調症においても危険因子となることが示唆された。

P3-B-013

DISC1 antisense 鎖 DISC2 について

羽賀誠一[1]、小幡菜々子[1]、新井誠[1]、石塚公子[2]、澤明[3]、吉川武男[4]、糸川昌成[1]

[1]東京都精神医学総合研究所統合失調症研究プロジェクト、[2]ジョンズ・ホプキンス大学医学部精神医学部門、[3]ジョンズ・ホプキンス大学医学部精神医学部門、神経科学部門、細胞分子医学プログラム、[4]理化学研究所脳科学総合センター分子神経科学研究チーム

【目的】スコットランドの精神疾患多発家系で DISC1 の切断転座が見つかり、DISC1 は統合失調症の原因遺伝子の 1 つとして注目されている。転座切断点は DISC1 exon 8 と exon 9 間の intron にあり、この近傍領域には DISC1 と antisense 鎖となる DISC2 遺伝子（約 15 K 塩基、5' 末端は未決定）が見つかっている。DISC2 は非翻訳性 RNA に転写され、DISC1 遺伝子と 2 本鎖をつくり発現を制御する可能性が考えられた。我々は DISC2 の 5' 末端の解析、DISC1 exon9 と antisense となる近傍(3 K 塩基)について、統合失調症の遺伝子多型解析を行った。さらに培養細胞に DISC2 遺伝子を強制発現させ DISC1 発現の動態を検討した。【方法】DISC2 の 5' 末端の解析は 5' RACE 法によって行った。DISC2 の 3 K 塩基領域について、統合失調症 149 例、対照 140 例を対象に多型解析を行った。DISC1 exon9 と antisense となる領域を含む 2 種類の DISC2 遺伝子 construct を作製、IMR-32 および SK-N-SH 細胞に transfect し、DISC1 mRNA の発現をリアルタイム RT-PCR 法で解析した。【結果】DISC2 遺伝子の 5' 末端の解析によりこれまでの報告よりさらに 1,380 nt 上流まで遺伝子を明らかとした。DISC2 の 3 K 塩基領域の解析では、登録済み 7 ヶ所の SNP に加え、今回 2 ヶ所の SNP が新たに見つかった。統合失調症とこれら SNP の関連はなかった。培養細胞への DISC2 遺伝子導入により DISC2 m RNA に転写されることを確認した。2 細胞に様々の DNA 量の DISC2 を transfect したが、明らかな DISC1 mRNA の抑制効果は見られていない。【考察】DISC 1 mRNA に antisense 鎖 DISC2 RNA が結合し、DISC1 の転写や翻訳の抑制を予想した。さらに、細胞株の選択、transfection 条件の工夫が必要かもしれない。また、結合した領域で DNA メチル化の程度や、タンパク質因子の関与が変わることもあり、さらに検討する必要がある。

P3-B-014

統合失調症におけるグリア繊維酸性タンパク質の遺伝子解析

新井誠[1]、小幡菜々子[1]、羽賀誠一[1]、新里和弘[2]、山田和男[3]、岩山佳美[3]、豊田倫子[3]、加藤忠史[4]、吉川武男[3]、糸川昌成[1,3]

[1]東京都精神医学総合研究所統合失調症プロジェクト統合失調症研究チーム、[2]東京都立松沢病院精神科、[3]理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム、[4]理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム

近年、統合失調症や気分障害の病態に、グリア細胞関連分子の機能異常が関与している可能性が以下の2点から支持されている。(1)グリア細胞のひとつであるアストロサイトが、グルタミン酸、ドーパミン、セロトニン、GABAなどの神経伝達物質受容体を発現している。(2)アストロサイトの構造分子であるGlial fibrillary acidic protein (GFAP)のmRNAおよびタンパク質発現の低下が精神疾患患者の死後脳で認められる。そこで、本研究では、統合失調症の疾患脆弱性遺伝子の候補として*GFAP*を対象とし、遺伝子解析および機能解析を行い、病態への関与を明らかにすることを目的とした。統合失調症20名より調製したDNAサンプルを使用して、*GFAP*の全翻訳領域、Promoter領域およびexon/intron junctionを含む領域についてPCR direct-sequence法により変異・多型検索を実施した。その結果、exon 5に位置するミスセンス変異を含めた既存の11箇所の多型を確認し、現在、患者・対照研究による連鎖不平衡解析、ハプロタイプ解析を継続中である。また、アストロサイトの異常を原因とするAlexander病では、*GFAP*のアルギニン残基をホットスポットとするミスセンス変異に伴うGFAP繊維の構築異常が報告されていることから、今回、統合失調症で確認されたミスセンス変異を有する変異型*GFAP*をGFAP陰性の培養細胞株へ導入し、GFAP繊維形成へ与える影響について検討を加えることとした。本会では、*GFAP*ミスセンス変異を有する統合失調症剖検脳の組織病理学的な解析結果についても報告する予定である。

P3-B-015

Gene expression analysis of dysbindin mRNA in peripheral blood in schizophrenia

SACHIE CHIBA[1,2,3], SATOKO HATTORI[3], HIROAKI HORI[3], TETSUO NAKABAYASHI[4], MASATOSHI TAKEDA[2,5], HIROSHI KUNUGI[3], RYOTA HASHIMOTO[2,3,5]

[1]Department of Biotechnology and Life Science, Tokyo University Graduate school of Agriculture and Technology, Tokyo, Japan, [2]Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan, [3]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan, [4]National Institute of Neuroscience, Musashi Hospital, NCNP, Tokyo, Japan, [5]The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Osaka University Graduate school of Medicine, Osaka, Japan

Schizophrenia is a common, severely disabling, mental disorder. Although many efforts have been spent to discover a biological marker of schizophrenia, no biological marker has been established. Recently, a large number of genetic evidence suggested that dysbindin (DTNBP1) is a susceptibility gene for schizophrenia. It was reported that dysbindin mRNA is expressed widely in the brain, and its expression is reduced in schizophrenia. To examine whether peripheral dysbindin mRNA levels reflects the appearance level in the brain, we measured dysbindin mRNA expression level in peripheral blood samples of 38 patients with schizophrenia and 36 age-sex matched healthy controls. Peripheral blood RNA was extracted by PaxgeneTM Blood RNA kit and cDNA was synthesized by reverse transcription. Then, we measured dysbindin transcripts by a quantitative real time RT-PCR method usiing TaqMan Gene expression assay (ABI). We quantified the expression levels of two major dysbindin transcripts among several known splicing variants. No significant difference in the expression levels of examined dysbindin transcripts was observed between control and schizophrenia. Further examination measuring other dysbindin transcripts should be warranted to find a biological marker for schizophrenia.

P3-B-016

Association of T3111C polymorphism of the clock gene and schizophrenia

TETSUYA TAKAO[1], HIROKAZU TACHIKAWA[2], YOICHI KAWANISHI[1], KATSUYOSHI MIZUKAMI[1], TAKASHI ASADA[1]

[1]Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba, Japan, [2]Ibaraki Prefectural Mental Health and Welfare Center, Japan

Introduction: Clock gene is located in chromosome 4q12 and is expressed in the suprachiasmatic nucleus of hypothalamus, hippocampus, pyriform cortex, and cerebellum. Recent chronobiological studies indicate that the clock gene appears to be an essential component of the circadian clock system. Moreover, T3111C polymorphism of the clock gene is suggested to associate with the sleep disturbance. Although laboratory polysomnographic studies confirm the sleep disturbance or the disrupted circadian rhythm for patients with schizophrenia, few studies were made concerning the relationship between schizophrenia and the clock gene. We therefore examined whether there is an association between the occurrence of schizophrenia and T3111C polymorphism of the clock gene. Methods: Japanese schizophrenic patients (n=145) and healthy controls (n=128) were included in this study. The SNP T3111C was determined using a real-time PCR 5'-nuclease assay. Distributions of both genotypes and alleles were compared between patients and controls. Obtained data was statistically analyzed by Fisher's exact test. The significant level was set at $p<0.05$. Results: A significant difference in genotypes was found between schizophrenics and controls ($p=0.021$). Schizophrenics had C allele more significantly than controls ($p=0.015$, odds ratio 1.77, 95% CI 1.13-2.76). Especially, the residual subtype and the disorganized subtype of schizophrenics had stronger trends for our results than other subtypes. Conclusion: Our results suggest that the T3111C polymorphism of the clock gene may be associated with schizophrenia. This gene may play some role in the pathogenesis itself or the clinical phenotype of schizophrenia. Further study should be needed to confirm our finding in relation to larger sample size.

P3-B-017

Pael-R 遺伝子を対象とした統合失調症感受性遺伝子多型の検索

森圭一郎、原野睦生、内村直尚

久留米大学医学部精神神経科

【背景】統合失調症の発症には遺伝的要因の関与が指摘されており、多くの候補遺伝子を対象としたスクリーニングの結果、現在、DISC1 などいくつかの遺伝子が発症を規定する感受性遺伝子として報告されている。しかし、統合失調症の感受性遺伝子は、まだ多く存在すると想定される。

Pael-R(Parkin-associated endothelin receptor-like -Receptor)は、常染色体劣性若年性パーキンソニズム (AR-JP) の原因である Parkin の基質として、近年クローニングされた遺伝子である。Pael-R の mRNA の発現量が、methamphetamine で上昇し、代表的な抗精神病薬である haloperidol で低下することや、Pael-R が脳内ドーパミンの量に関わることなどが報告されている。

【目的】われわれは、Pael-R 遺伝子が統合失調症の感受性遺伝子であるとの仮説を立て、Pael-R 遺伝子の SNP 検索を行った。

【対象と方法】罹患者 8 名のゲノム DNA 上の Pael-R 遺伝子のエクソン全域（1842bp）を対象に、6 組のプライマーを設定し PCR を行い、その PCR 産物をダイレクトシーケンスし変異を検索した。（本研究は、久留米大学倫理委員会の承認の下、被験者への十分なインフォームドコンセントを経て実施した。被験者のプラバシーなど倫理的側面には、十分な配慮を払った。）

【結果と考察】Pael-R 遺伝子の第 1 エクソンに Phe が Leu に変わる変異を、第 2 エクソンに Glu が Lys に変わる変異を同定した。現在、それら 2 つの変異について、罹患者群と健常者群を対象に関連解析を行っている。学会当日には、それらの解析結果を含めて報告を行う予定である。

P3-B-018

BDNF遺伝子における複合繰り返し配列多型と統合失調症との関連解析

飯嶋良味[1]、岡田武也[1]、橋本亮太[1,2,3]、志津野朋子[1]、堀弘明[1]、中林哲夫[4]、加藤忠史[5]、朝田隆[6]、巽雅彦[7,8]、小菅麻子[7]、上島国利[7]、原田誠一[4]、有馬邦正[4]、斉藤治[4]、功刀浩[1]

[1]国立精神・神経センター　神経研究所　疾病研究第三部、[2]大阪大院・医学系研究科附属　子どものこころの分子統御機構研究センター、[3]大阪大院・医学系研究科　精神医学教室、[4]国立精神・神経センター　武蔵病院、[5]理研・脳科学総合研究センター・精神疾患動態研究チーム、[6]筑波大院・臨床医学系・精神医学、[7]昭和大学医学部精神医学教室、[8]横浜心療クリニック

脳由来神経栄養因子 (BDNF) は，中枢神経系神経細胞の分化成長・生存維持・可塑性などにおいて重要な役割を果たしており，統合失調症や気分障害などの機能性精神疾患の感受性遺伝子の候補として注目されている。近年，BDNF 遺伝子翻訳領域上流に位置する「2 塩基繰り返し配列多型」と，統合失調症，双極性障害との関連が報告されている。我々の研究室では，この「2 塩基繰り返し配列」が，実は 3 つの連続する繰り返し配列の組み合わせであることを同定し，この 3 つの組み合わせから生じるハプロタイプアレルが，双極性障害と有意に関連すること，さらに，BDNF 転写活性に影響を与えることを見いだした (Okada, T et al. 2006)。今回我々は，この BDNF 遺伝子翻訳領域上流に位置する複合繰り返し配列多型領域 (BDNF-Linked Complex Polymorphic Region: LCPR) と，統合失調症との関連解析を行った。対象は，統合失調症患者 390 名と年齢・性別についてマッチさせた健常対照者 388 名で，BDNF-LCPR 遺伝子型の判定をパイロシークエンス法にて行った。BDNF-LCPR は，5’ (CG)n = (Del, 4, 5), (CA)n = 9 回～ 15 回 , 3’ (GA)n = (2, 3) の 3 つの繰り返し配列のタンデム結合により構成されており，それぞれが V66M 多型と強い連鎖不平衡の関係にある。5’ (CG)n 多型において，Del アレルのホモ遺伝子型が有意に統合失調症と関連していた。また，ハプロタイプ解析では，Del-12-3 アレル頻度が統合失調症患者で高く，4-12-3 アレル頻度が統合失調症患者で低く，この 2 つのアレルが疾患群と有意に関連していた。このことから，BDNF-LCPR が統合失調症の病態生理に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

P3-B-019

統合失調症死後脳における MAO-A、MAO-B の DNA メチル化の検討

楊巧会[1]、國井泰人[1]、池本桂子[1]、和田明[1]、西野敏[1]、本間好[2]、丹羽真一[1]

[1]福島医大・医・神経精神、[2]福島医大・生体物質研究部門

統合失調症は一卵性双生児の疾患一致率から遺伝的要因の関与が約 50 と％見積もられ、精力的な病因候補遺伝子の探索研究が多数行われてきた。しかし主要的な関連遺伝子は特定されず、複数の疾患関連遺伝子の関与が想定されている。最近では残り 50％の環境要因に関して、後成的遺伝子修飾機構（エピジェネティクス）の関与に関心が集まっている。我々は、統合失調症の病態生理に関与が推定されるモノアミン関連分子のうち、MAO-A と MAO-B に注目し、統合失調症死後脳組織を用いてそれらの遺伝子のプロモータ領域における CpG 島の DNA メチル化の状態に関して詳細な解析を行っている。統合失調症死後脳組織は、福島県立医科大学神経精神医学講座精神疾患死後脳バンクに保存された妄想型 2 例、鑑別不能型 4 例（男性 3 例、女性 3 例）である。各々から前頭前野（BA46)、海馬、側坐核、後頭皮質の 4 領域の脳組織を切り出し、DNA を抽出し試料とした。bisulfite sequence 法を用いて MAO-A、MAO-B のプロモータ領域中の CpG 島の DNA メチル化状態を定量化した。得られた DNA メチル化パターンをマッピングし、年齢、性別、臨床プロフィールとの関連を検討し報告する。

P3-B-020

統合失調症におけるASCT1とASCT2の関連研究

小幡菜々子[1]、新井誠[1]、羽賀誠一[1]、大津嘉隆[1]、野原泉[1]、柴田智行[1]、牛頭峰一[1]、古川愛造[1]、吉川武男[2]、糸川昌成[1,2]

[1]東京都精神医学総合研究所　統合失調症プロジェクト　統合失調症研究チーム、[2]理化学研究所　脳科学研究センター　分子精神科研究チーム

Keywords: 統合失調症 SCHIZOPHRENIA

ASCT1(SLC1A4) と ASCT2(SLC1A5) は、アラニン、セリン、システイン、スレオニンといった中性アミノ酸を Na^+ 依存性に輸送する中性アミノ酸トランスポーターである。

ASCT1 は、星状体グリア細胞や放射状グリア細胞に発現し、グリア細胞が合成したセリンの細胞外放出に関与している。一方、ASCT2 は、ASCT1 と構造上は高い相同性をもつが基質特異性が異なり、グリア内でグルタミン酸から変換されたグルタミンの放出を担っている。統合失調症のグルタミン酸仮説に基づいて、NMDA 受容体のアロステリックな調節因子である D－セリンとグリシンの前駆体である L－セリンの放出に関わる ASCT1 と、グルタミン酸の代謝経路におけるグルタミンの輸送に関与する ASCT2 に注目した。ASCT1 と ASCT2 遺伝子に機能変化をきたす多型がグルタミン酸神経の機能低下をもたらし統合失調症の病態に関与することを作業仮説として、遺伝子解析を企図した。*ASCT1* および *ASCT2* の遺伝子構造、プロモーター領域を含む塩基配列を NCBI、UCSC データベースを用いて構築し、統合失調症 20 例から抽出した DNA サンプルを用いて、PCR-direct sequence 法による変異･多型検索を実施した。その結果、ASCT2 では、イントロン領域に新規の多型を 1 箇所、プロモーター領域に 4 箇所、Exon 部分にデータベースに登録済みのアミノ酸置換を伴う多型を 1 箇所同定した。現在、これらの同定された多型の患者・対照研究を継続しており、本会では、連鎖不平衡解析、ハプロタイプ解析結果を報告する予定である。また、機能的な遺伝子多型を同定することができたならば、その機能的意義についても考察を行いたいと考えている。

P3-B-021

CNP遺伝子と統合失調症および双極性障害の関連解析

臼井比奈子[1]、高橋長秀[1]、齋藤真一[1]、池田匡志[1,3]、鈴木竜世[3]、北島剛司[3]、山之内芳雄[3]、木下葉子[3]、吉田契造[1]、岩田仲生[3]、稲田俊也[2]、尾崎紀夫[1]

[1]名古屋大学、[2]帝京大学医学部附属市原病院メンタルヘルス科、[3]藤田保健衛生大学医学部精神医学教室

【はじめに】2_,3_-cyclic Nucleotide 3_-Phosphodiesterase(CNP) 遺伝子は，Myelin 関連タンパク質の一つであり，以下のような知見から統合失調症，双極性障害との関連が示唆されている。1)CNP 遺伝子は，ニューロン，網膜光受容体，オリゴデンドロサイトなどに豊富に含まれ，特に Myelin 形成において重要な役割を果たす。2) 画像研究等の結果から両疾患では Myelin の形成不全が病態生理の一つとして示唆されている，3) 統合失調症，双極性障害患者の死後脳前頭前野において CNP 遺伝子の発現が減少している，4)CNP 遺伝子は 17q21 上に存在し，この領域に位置する D17S787 が，連鎖解析で統合失調症に最大 2.54 の LOD 値を示し，Meta-Analysis においても確認されている。これらの知見にもとづき，本研究では Myelin に関連する CNP 遺伝子と，日本人統合失調症および双極性障害との関連解析を行った。

【対象と方法】名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得て，統合失調症患者 384 名，双極性障害患者 280 名，健常対照者 384 名を対象とした。Hap Map データベースを用いて ,CNP 遺伝子の全 Exon, および promoter 領域の連鎖不平衡（LD）解析を行い，各ブロックのハプロタイプの 90％をカバーする SNP を haplotype tag SNPs として選出した。各 htSNP の遺伝子多型は TaqMan 法により同定し，各群の allele, genotype, haplotype 頻度の比較を行った。

【結果と考察】CNP 遺伝子は単一の LD ブロックを形成していた。htSNPs として rs2070106,rs8078650 を選出した。統合失調症とこれらの SNP s との間には allele，genotype, haplotype ともに有意な関連は認められなかった。一方，双極性障害と SNP(rs2070106) の間において，genotype については有意な関連が認められた (P=0.002)。

P3-B-022

一卵性双生児統合失調症不一致例におけるゲノム差異の検出～一塩基多型（SNPs）の比較～

田崎真也[1]、黒滝直弘[1]、今村明[1]、西原浩司[1]、小野慎治[1]、橋田あおい[1]、岡崎祐士[2]、小澤寛樹[1]

[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療学科専攻展開医療学講座精神神経学、[2]東京都立松沢病院

目的：我々は一卵性双生児不一致のゲノムの差異を検討することにより、通常の症例対照研究では個人差に埋もれて検出が困難だった病態要因を明らかにする事を目的として研究を進めている。今年度は一卵性双生児統合失調症不一致例の一塩基多型（SNPs）を比較検討した。方法：Affymetrix 社の GeneChip システムを用いて統合失調症不一致一卵性双生児2組に対して罹患者、非罹患者の全58960個のSNPsを比較検討した。ゲノムDNA500ngを制限酵素XbaIで2時間切断した後、XbaIアダプターとライゲーションを行ったものをテンプレートにしてPCRにて増幅、断片化しラベリングを行った。次にGeneChipと16時間のハイブリダイゼーションを行い、Fluidics 450で洗浄した後、GeneChip Scanner 3000でスキャンした。得られたデータは同システムに付属しているGeneChip DNA Analysis Softwareで解析した。なお、この研究は長崎大学倫理委員会に承認済みである。結果：1組目のペアでは合計58960 SNPsに対してコールがあったものは、罹患双生児で55088 SNPs（93.4%）、健常双生児で57267 SNPs（97.1%）であった。また、双方ともコールがあったものは54062 SNPs（91.7%）で、そのうち不一致のものが31 SNPsであった。2組目ペアでは合計58960 SNPsに対してコールがあったものは罹患双生児で55273 SNPs（93.7%）、健常双生児で54995 SNPs（93.3%）であった。双方ともコールがあったものが52471 SNPs（89.0%）で、そのうち不一致のものが40 SNPsであった。1組目と2組目でペア間での不一致があったSNPsを調べたが、2組ともに不一致を示したものはなかった。考察：これまで一卵性双生児統合失調症不一致例におけるSNPs研究は報告が少ない。今回我々は全SNPsの約9割のコールが得られサンプルにて、その不一致をなるSNPsが2組合計で71SNPsが得られた。これを基に、今後その周辺のシークエンスを行うことを考えている。

P3-B-023

A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia

YUKITAKA MORITA[1], HIROSHI UJIKE[1], YUJI TANAKA[1], KYOHEI OTANI[1], MAKIKO KISHIMOTO[1], AKIKO MORIO[1], TATSUYA KOTAKA[1], YUKO OKAHISA[1], MASAYUKI MATSUSHITA[2], AKIKO MORIKAWA[3], KENJI HAMASE[3], KIYOSHI ZAITSU[3], SHIGETOSHI KURODA[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Okayama University, Okayama, Japan, [2]Department of Physiology, Okayama University, Okayama, Japan, [3]Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyusyu University, Fukuoka, Japan

Serine racemase (SRR) is a brain-enriched enzyme that directly converts L-serine to D-serine which acts as an endogenous ligand of the glycine site of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors. Several genetic and clinical studies have revealed that the dysfunction of the glutamate system, especially NMDA receptors may be involved in the pathophysiology of schizophrenia. Dysfunction of SRR may produce reduced function of NMDA receptors. Mutaion was screened in all coding exons and 5' region of the SRR gene. Five single nucleotide polymorphisms (SNPs) (SNP1, rs2209073; SNP2, rs2209072; SNP3, rs2224770; SNP4, rs3760229; and SNP5, rs408067) of the SRR gene were genotyped in 238 patients with schizophrenia and 196 healthy controls. The SNP5 was also examined in the second-set subjects (287 patients with schizophrenia and 328 healthy controls). Allelic effects of the SNP5 on the promoter activity was measured by an in-vitro reporter assay. Relationship of the SNP5 genotypes with serum total and D-serine levels was examined. We found significant association of the SNP5 in 5'region of the SRR gene with schizophrenia (p=0.0094), especially paranoid type schizophrenia. IVS1a+465C allele was significantly excess in schizophrenia. This finding was confirmed by the second set subjects (p=0.011) and by haplotype analyses which showed C-C haplotype consisting of SNP4 and 5 was significantly more in schizophrenia (p=0.0062). In in-vitro reporter assay showed that IVS1a+465C allele showed 60% lower promoter activity than the IVS1a+465G allele in. Serum total or D-serine levels did not differ between SNP4 genotypes. IVS1a+465C allele of the SRR gene, which produces less expression of the gene, was a risk factor for schizophrenia, especially paranoid subtype.

P3-B-024

電気けいれん療法中の静脈麻酔薬の選択について

安田和幸、小林薫、北原裕一、平田卓志、加賀美真人、篠原学、本橋伸高

山梨大学大学院医学工学総合教育部精神神経医学講座

【目的】電気けいれん療法（ECT）は、うつ病などの気分障害に対して迅速かつ確実な効果を期待できる、優れた治療法である。近年では治療器の改善により幅広い年齢層に適応されるようになってきているが、けいれん閾値は年齢に応じて大きく異なるため、個々の患者にあわせて治療反応を予測する必要がある。今回我々はECTの麻酔薬を任意選択してより有益な治療成果を挙げた3つの症例を紹介し、若干の考察を加えて報告する。

【方法】当施設では平成16年10月以降のECTについては短パルス矩形波治療器を用いて治療を行っている。旧治療器の頃はECTの静脈麻酔薬として慣例的にチアミラールナトリウムを用いてきたが、心血管系の保護作用が強いという点からプロポフォールを使用するようになり、最近は静脈麻酔薬を任意選択している。

【症例1】72歳、男性、大うつ病性障害、中等症うつ病エピソード。第3回までのECTではプロポフォールで麻酔を行い、けいれん不発、短時間発作をみとめた。第4回以降はチアミラールナトリウムに変更したところ十分なけいれん時間が得られるようになった。

【症例2】71歳、女性、大うつ病性障害、精神病症状を伴う重症うつ病エピソード。前2回のクールはプロポフォールを用いたが、再発後の第3クールからは短時間発作のためチアミラールナトリウムに変更し十分なけいれんをみとめ、さらに刺激強度を下げることができた。

【症例3】20歳、男性、2型双極性障害、中等症うつ病エピソード。第1回ECT時に、チアミラールナトリウム用いて、遷延性けいれんを起こした。第2回はプロポフォールを用いたところ、けいれん時間は短くなった。

【結語】高齢者で十分なけいれん時間が得られない場合には、抗けいれん作用が少ないチアミラールナトリウムを用いてECTの有効性を高めることができる。また、若年者はけいれん閾値が低いために遷延性けいれんが起こる可能性があり、ECTを行う上では十分な注意が必要である。ECTを行う際に、患者のプロフィールにあわせて麻酔薬を変えるということが有用性と危険性の点からは重要である。

P3-B-025

悪性緊張病2例の体液モノアミン動態の検討

西嶋康一、高野謙二

自治医科大学精神医学教室

われわれは2例の悪性緊張病を経験し、その際尿、血漿、髄液中のモノアミン代謝の測定を行ったので報告する。

[症例]症例1は18歳の男性で、基礎疾患は非定型精神病。炭酸リチウムの投与で2年間寛解状態にあったため、炭酸リチウムを減量し、17歳時無投薬の状態で経過をみた。しかし、3か月後症状が再燃し炭酸リチウムを再開したが改善なく、入院となった。入院時はうつ状態であったが、入院翌日より軽躁状態となった。2週間後再びうつ状態になり、その1週間後に突然昏迷状態に陥った。同時に、発熱、全身の発汗、頻脈、血圧変動、尿閉、腹痛などを訴えた。症例2は38歳の男性で、基礎疾患は統合失調症。26歳の時病的体験が出現し、治療を受けるようになった。自営業を営んでいたが、経営がうまくいかず、店を売却する前日昏迷状態となり入院となった。昏迷と興奮を繰り返し、発熱、失禁、血圧変動、全身の発汗、頻脈、振戦、筋緊張亢進を認めた。褐色細胞腫の鑑別のため、尿、血漿中のモノアミン値の測定を行った。また、脳炎の鑑別のため髄液検査を行い、家族の了解のもと髄液中のモノアミン値の測定も行った。[結果]2症例とも血漿のアドレナリン(A)、ノルアドレナリン(NA)は高値を示さなかったが、尿中のA、NA、バニリルマンデル酸(VMA)は2例とも高値を示した。一方、髄液のNAは正常対照群の値と比較して、変化は認めなかった。抗精神病薬によって発現する悪性症候群7例の尿、血漿、髄液中のモノアミン値と比較したところ、血漿中のA、NA、尿中のA、NA、VMA、髄液中のNAはすべて高値を示し、2例の悪性緊張病とはそのモノアミン動態に一部違いが認められた。[考察]欧米では、悪性緊張病の症例報告は時々報告されている。本邦でも、最近その報告が数件認められている。臨床症状が、抗精神病薬による悪性症候群と類似しており、その異同が問題となっているが結論は出ていない。また、まれな病態であることからその病態生理も不明である。今回の2例の検討では、悪性緊張病と悪性症候群には尿中のカテコラミン値はともに高値を示したものの、髄液中のNA値は2疾患で異なった変動を示しており、病態生理は異なる点があることが示唆された。

P3-B-026

Minocycline in the adiunctive therapy of schizophrenia: an open-label study

MIYAOKA TSUYOSHI, REI YASUKAWA, HIDEAKI YASUDA, MAIKO HAYASHIDA, HIDETO SHINNO, TAKUJI INAGAKI, JUN HORIGUCHI

Department of Psychiatry, Shimane University School of Medicine

Minocycline is a caspase inhibitor, decreases inducible nitric oxide synthase (iNOS), and has been shown to delay disease in the mouse model of neuropsychiatric disorders. In a pilot investigation, we administered minocycline (150 mg/day) for 4 weeks as an open-label adjunct to antipsychotic medication in 22 patients with schizophrenia. The positive and negative symptoms scale for schizophrenia (PANSS) showed statistically significant and clinical robust improvements with minocycline treatment, which were maintained at follow-up evaluation 4 weeks after the end of minocycline treatment. There were no adverse events. These results suggest that minocycline may be a safe and effective adjunct to antipsychotic medications, and that augmentation of minocycline may prove to be a viable strategy for ""boosting"" antipsychotic efficacy and for treating schizophrenia.

P3-B-027

Olanzapine服用患者の体重増加や糖代謝関連因子に対するＨ２遮断薬（nizatidine）の影響

安宅勇人、島田秀穂、福田麻由子、大久保拓、馬場元、鈴木利人、新井平伊

順天堂大・順天堂越谷病院・精神

【目的】近年、非定型薬が定型薬より処方量が上回るようになったが、欧米や本邦においてMARTAに分類されるclozapineやolanzapineによる体重増加や耐糖能異常、脂質代謝異常などの副作用が問題となっている。欧米ではこの問題に対して、近年nizatidineやcimetidineなどのH_2遮断薬の併用療法の有効性が報告されている。【方法】本研究では、順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院においてolanzapine (OLZ)内服中の外来患者の中から、OLZ服用前後で10%以上の体重増加を示した症例17例を対象として、nizatidine投与後に体重・BMI・腹囲の変化を検討した。17例の精神医学的診断は全例統合失調症である。男性9例、女性8例で、平均年齢は40.8歳である。さらに血液検査項目として空腹時血糖、インスリン、レプチン、活性型グレリン、アディポネクチン、HbA1Cの測定もした。検討時期は、投与開始時、投与3ヶ月後、6ヶ月後とした。検査は、朝食前空腹時に体重と腹囲測定、採血を同時に施行した。本研究は順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された。患者に口頭と書面で研究の趣旨を説明し、書面による同意を得た。【結果】nizatidine服用3ヶ月目では、体重および腹囲は投与開始時に比べ有意な変化を認めなかった（体重：投与前73.0 ± 4.0 kg、投与後72.3 ± 3.9 kg（-0.7 kg）、腹囲：投与前91.6 ± 3.1 cm、投与後90.4 ± 2.9 cm（-1.2 cm））。一方、体重と腹囲を減少群と増加または不変群の2群に分けると、腹囲減少群は男性患者に多い傾向が見られた（$p < 0.1$）。空腹時血糖、インスリン、レプチン、活性型グレリン、アディポネクチン、HbA_{1c}の各項目についても、投与前後で有意差はみられなかった。【結論】以上から、服用3ヶ月目では従来の報告と異なり明らかな体重減少効果はみられなかったが、男性患者では腹囲の減少がみられる可能性が指摘された。なお、当日は服用6ヶ月目における結果についても発表する。

P3-B-028

統合失調症入院患者における耐糖能異常およびメタボリックシンドロームの実態調査

伊集院将[1]、大島紀人[2]、尾内雅美[3]、山崎潤[4]、高沢彰[5]、前沢孝道[6]、武井満[7]、関場秀高[8]、落裕美[9]、澁谷治男[2]、堀彰[10]、垣田康秀[11]、綱島浩一[1]、矢富裕[12]、門脇孝[13]、加藤進昌[1]

[1]東京大院・医・臨床神経精神、[2]独立行政法人国立病院機構花巻病院、[3]尾内病院、[4]山崎病院、[5]汐ヶ崎病院、[6]前沢病院、[7]群馬県立精神医療センター、[8]与野中央病院、[9]久留米ヶ丘病院、[10]栃木県立岡本台病院、[11]逸見病院、[12]東京大院・医・臨床検査医学、[13]東京大院・医・糖代謝内

我々は非定型抗精神病薬による耐糖能異常に関連する因子の探索を目的に、精神科病院に入院中の統合失調症患者を対象として、身体測定、血液中細胞数および血液生化学検査、精神症状評価、投与薬物等の調査を多施設共同で実施中である。今回はそのうち5病院の139名（男性81名、女性58名）に関する調査結果と考察を報告するが、以下は抄録作成時点で集計完了した3病院92名(男性58名、女性38名：平均年齢53.7±11.3歳)に基づく。日本内科学会等によるmetabolic syndrome(MS)診断基準の各項目を1）ウエスト径(男性85cm以上、女性90cm以上)は男性37名(本項目のみ54名中：69%)、女性14名(37%)が、2)「中性脂肪150mg/dl以上かHDLコレステロール40mg/dl未満、又は高脂血症治療中」は男性35名(60%)、女性8名(21%)が、3)「空腹時血糖110mg/dl以上、又は糖尿病治療中」は男性9名(16%)、女性2名(5%)が満たした。MS診断基準には男性30名(52%)、女性7名(18%)が該当した。糖尿病が強く疑われる（ヘモグロビンA1c6.1%以上もしくは糖尿病の確定診断）は男性のみ5名(9%)に、肥満(BMI25以上)は男性22名(38%)、女性9名(24%)に認めた。日本でのMS患者数は約1000万人(8%)と推定されており、今回の調査では入院中男性のMS有病率は全人口比より大きく、米国やフィンランドの統合失調症患者のMS有病率は一般人口の約2倍の約50%と推定されていることと同様の傾向が示唆された。一方で米国における調査では統合失調症患者中の糖尿病の有病率は10～15%程度で一般人口の約2倍と報告されているが、日本全体では糖尿病が強く疑われる人の数は約740万人(約5.8%)と推定されており、入院中患者との差は明らかでなく、薬物投与量と耐糖能異常の間にも現時点で有意な関連は認められなかった。現在、投与薬物の種類、および患者の生活様式に影響する施設間較差、陰性精神症状等の因子との関連を中心に解析を進めており、当日発表の予定である。

P3-B-029

Risperidone内用液および錠剤投与下における統合失調症患者の臨床効果と血漿中抗D_2活性の比較

三宅誕実、宮本聖也、柳田浩、宇田川至、上村誠、諸川由実代、山口登

聖マリアンナ医科大学神経精神科学

【はじめに】新規抗精神病薬risperidoneの内用液(RIS-OS)は，統合失調症治療におけるhaloperidolの注射剤の代替手段として，有用性が最近報告されている。RIS-OSは，錠剤と比較して，速効性があり副作用が少ないという報告や現場の印象がある。しかし，その効果と副作用を直接前向きに比較した研究は少ない。そこで今回RIS-OSか錠剤投与中の統合失調症患者において，剤形をswitchingし，その前後の臨床効果と錐体外路症状（EPS）の変化，および血漿中抗D_2活性の推移を比較検討した。【対象と方法】対象は聖マリアンナ医科大学神経精神科および大富士病院に入院中で，DSM-IV分類にて統合失調症と診断された患者9名(平均年齢45.1歳，平均罹病期間25.4年，平均1日risperidone投与量7.3mg/日)である。Risperidoneは単剤で用量を固定して，錠剤と内用液にそれぞれswitchingし，精神症状はPANSS，EPSはDIEPSSで，single blindとした評価者によりswitching前およびswitching後1週で評価した。採血は評価時に行い，血漿中抗D_2活性は^{3}H-spiperoneを用いたradio-receptor assay法にて測定した。なお本研究は，本学生命倫理委員会の承認を受け，被験者の文書同意を得て実施した。【結果】Switching前後でPANSS平均総合得点は錠剤投与下が87.6±13.7，OS投与下が85.0±13.1であり，両者の間に有意な変化はなかった。またDIEPSS平均総合得点は，錠剤投与下が4.6±2.3，OS投与下が3.4±2.3であり，OS投与下の方が有意に低かった（$p=0.03$）。一方平均血漿中抗D_2活性は，錠剤投与下で38.8±16.9 nM，OS投与下で45.6±27.1 nMであり，OS投与下で抗D_2活性が高い傾向にあったが，両者間で有意差は認めなかった。【考察】以上より，RIS-OSは錠剤と比較して抗精神病効果に差はないが，EPSの発現は少ない可能性が示唆された。しかし，血漿中抗D2活性はOSでむしろ高い傾向にあり，その薬理学的機序をD_2阻害能の違いでは説明できない可能性がある。今後，代謝経路の違いやPETによるD_2，5-HT_{2A}受容体占拠率などを比較検討する必要があろう。なお学会当日はさらに症例数を増やし，risperidoneの未変化体および活性代謝物の血漿中濃度の結果を含める予定である。

P3-B-030

統合失調症患者における Risperidone 反応性と PPP3CC 多型との関連研究

木下葉子[1]、山之内芳雄[1]、池田匡志[1]、鈴木竜世[1]、北島剛司[1]、岸太郎[1]、川島邦裕[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[1]

[1]藤田保健衛生大学　精神神経科、[2]名古屋大学　大学院医学系研究科　精神医学分野

【目的】Risperidone（RIS）は統合失調症の第一選択薬である第2世代抗精神病薬の代表的薬剤のひとつである。これまでに RIS の薬理作用に関与するドーパミン D2 受容体を始めとする遺伝子多型と RIS 反応性との関連が検討されているが、未だその薬剤反応性を予測する臨床応用可能な知見は得られていない。近年、統合失調症の新たな病態仮説として Calcineurin（CN）仮説が提唱されており、CN γ catalytic subunit を encode している PPP3CC の遺伝子多型と統合失調症との関連やラットでの定型抗精神病薬投与による CN の発現実験の報告がなされている。今回我々は統合失調症における PPP3CC 遺伝子多型と RIS 反応性との関連を検討した。【方法】対象は DSM-IV に基づいて統合失調症と診断され、新規に RIS による単剤治療を開始された「新規群」56 例と定型抗精神病薬の多剤治療から RIS 単剤に切り替えた「切り替え群」46 例の合計 102 例。新規群では RIS 4mg/ 日の単剤投与から開始し、2～12mg/ 日の範囲で増減を認めた。切り替え群では、服用していた薬物を最低 4 週間固定した後、RIS に等価換算し RIS 単剤治療へと切り替えた。両群とも 8 週間の RIS 単剤投与の前後で陽性陰性症状評価尺度（PANSS）による症状評価を行った。本研究は藤田保健衛生大学倫理審査委員会において研究計画の承認を得ており、対象者には十分な説明と文書による同意を得て行った。解析には既報告 (Gerber et al. PNAS. 2003) で統合失調症の risk haplotype として報告された PPP3CC における 5 つの SNPs を用い、これらの SNPs が PANSS 改善率に及ぼす影響を患者背景因子によって補正し、重回帰分析を行った。【結果および考察】今回解析に用いた全ての SNPs と PANSS の改善率との間に「新規群」、「切り替え群」共に有意な関連は認められなかった。今回の解析では両群のサンプル数が 100 以下と少なく、今後はより多くの RIS 新規投与症例を収集し、さらなる検討をすすめていく。

P3-B-031

統合失調症における Neuroplastin(NPTN) 遺伝子多型、Basigin(BSG) 遺伝子多型との関連研究

齋藤淳[1]、藤倉雄太[2]、倉増敦郎[3]、下田和孝[1]、秋山一文[1]、松岡洋夫[2]、伊藤千裕[2]

[1]獨協医大・精神神経、[2]東北大学大学院　精神神経学、[3]東北大学大学院　細胞薬理学

【はじめに】我々は以前に、serial analysis of gene expression 法を用いて、メタンフェタミン (METH) 及びフェンシクリジン (PCP) 急性投与ラットにおける脳内遺伝子発現プロファイルを作成し、報告した。この先行研究を基に、発現に有意な変化が見られた遺伝子群より約 40 のヒト相同遺伝子を類推した。それらが、統合失調症発症脆弱性に関わる候補遺伝子であるかどうか検討中であるが、今回は、Neuroplastin (NPTN) および Basigin (BSG) について解析を行なった。【方法】統合失調症患者 201 名及び健常対照者 278 名を対象とした。On line 上のデータベースより、推定されたプロモーター及び近接領域において登録された一塩基多型 (SNP) を解析した（NPTN － 3 か所、BSG － 6 か所）。NPTN の 3 つの SNP を含むハプロタイプ 4 種について Dual Luciferase Assay を行い、プロモーター活性を測定した。本研究は東北大学大学院倫理委員会において承認されている。【結果】NPTN の SNP2 か所のアリル頻度において Case-Control 間に有意差が見出された。3 つの SNP によって構成されるハプロタイプ 2 組について有意差が見出された。BSG については、有意差が見出されなかった。いずれのハプロタイプを有するレポータープラスミドも Control Vector を上回るプロモーター活性を有することが示された。【考察】NPTN は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する糖タンパクをコードし、alternative splicing によって 65kDa, 55kDa のアイソフォームが生成される。NPTN の機能は明らかではないが、細胞間の接着に関与するものと考えられている。今回の成績より、NPTN の推定プロモーター領域にある SNP 変異が統合失調症の発症脆弱性に関係していることが示唆された。

P3-B-032

統合失調症とドーパミンD3受容体遺伝子多型（Ser9Gly）との関連

宇都宮健輔[1,2]、新開隆弘[1,3]、坂田深一[1]、堀広子[1]、松本知万[4]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,5]、中村純[1]

[1]産業医科大学医学部精神医学教室、[2]九州労災病院、[3]三菱重工下関造船所、[4]日産自動車健康保険組合、[5]若戸病院

（原理）統合失調症の病態はドーパミンの調節不良と関連があると一般的に考えられている。ドーパミンD3受容体は大脳辺縁系に限局して存在しており、この部位は統合失調症の精神症状と関連があると推測されている。近年のmeta-analysisにおいてドーパミンD3受容体遺伝子多型（Ser 9 Gly）と統合失調症は有意に関連していることが報告されている（Psychiatry Genet 2003;13:1-12）。今回の研究において我々は、日本人のcase-controlサンプルにおいてこの知見について再検を行った。（材料と方法）我々はDSM-IVにて診断された246人の統合失調症患者と198人の健常人をサンプルとした。この研究の参加にあたっては、全ての被検者に対し文書を用いた十分な説明を行い、同意を得た。なお本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けている。まず血液からゲノムDNAの抽出を行い、TaqMan assay法により、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) を使用してゲノタイピング行った。case-control間での対立遺伝子やゲノタイプの分布の相違をχ 2検定にて評価した。（結果）ドーパミンD3受容体遺伝子多型（Ser 9 Gly）のGlyアレルが統合失調症と有意に関連していた（ゲノタイプ：χ 2 = 9.764, p =0.008, 対立遺伝子：χ 2=7.96, p =0.0048, odds ratio=1.54）。（結論）我々の研究の日本人サンプルにおいて、ドーパミンD3受容体遺伝子多型（Ser 9 Gly）と統合失調症は有意に関連していることが更に示唆された。

P3-B-033

MDR-1遺伝子多型と統合失調症における病的多飲との関連研究

新開隆弘[1,2]、堀広子[1]、宇都宮健輔[1,4]、坂田深一[1]、松本知万[1,5]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,3]、中村純[1]

[1]産業医科大学　精神医学教室、[2]三菱重工業株式会社　下関造船所、[3]若戸病院、[4]九州労災病院、[5]日産自動車健康保険組合

【目的】P-glycoproteinは血液脳関門(BBB)にありATP依存性の排出ポンプの役割をしている膜貫通型タンパク質である。P-glycoproteinは抗精神病薬の脳内への移行を制御する重要な役割を果たしていると考えられる。P-glycoproteinはMDR-1遺伝子でコードされ、エクソン26の3435番目のCがTに変異する機能的多型が知られている。この多型のホモ接合体を有する個体では、MDR-1の遺伝子発現や機能が低下するという報告がある（PNAS, 97:3473-3478, 2000）。さらに、P-glycoproteinはリスペリドンおよび9-OHリスペリドンの脳への移行を制御するとの報告もある（Int J Neuropsychopharmacol, 7: 415-419, 2004）。このようにP-glycoproteinは抗精神病薬の効果や副作用の発現に関与している可能性がある。今回我々は、抗精神病薬の使用が影響すると考えられる、統合失調症における病的多飲とMDR-1遺伝子C3435T多型との関連を検討した。【方法】対象はDSM-IVにて統合診断された228人の統合失調症患者である(病的多飲あり群84名、なし群247名)。この研究への参加にあたっては、全ての被験者に対し文書を用いた説明を行い同意を得た。また本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得ている。抹消血からゲノムDNAを抽出し、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) を用いたTaqMan法により、ゲノタイピング行った。患者-対照者間で、遺伝子型の分配、遺伝子頻度の相違をχ 2検定にて評価した。【成績】その結果、統合失調症における病的多飲とMDR-1遺伝子C3435T多型との有意な関連を認めた（χ 2 = 4.43, df = 1, p = 0.035; OR = 1.46; 98%CI = 1.03-2.07）。【結論】MDR-1遺伝子は統合失調症における病的多飲に関連している可能性が示唆された。

P3-B-034

NMDA受容体サブユニット2B遺伝子多型と統合失調症の関連研究

堀広子[1]、新開隆弘[1,3]、宇都宮健輔[1,4]、坂田深一[1]、松本知万[1,5]、直江由衣[1]、福中優子[1]、清水佳津子[1]、大森治[1,2]、中村純[1]

[1]産業医科大学精神医学教室、[2]若戸病院、[3]三菱重工業株式会社　下関造船所、[4]九州労災病院精神科、[5]日産自動車健康保険組合

【目的】NMDA受容体遮断薬であるフェンサイクリジンやケタミンにより統合失調症様の陽性・陰性症状が誘発されるという報告等から、統合失調症の病態にNMDA受容体機能低下が関与することが近年注目されている。今回はNMDA受容体のうちGIN2Bに着目した。近年GRIN2B遺伝子T-200G多型、366C/G多型、5072T/G多型と統合失調症との間に有意な関連があるとの結果が出ているため、今回我々はNMDA受容体遺伝子多型と統合失調症の関連について検討する。【方法】我々はDSM-IVにて診断された228人の統合失調症患者と188人の健常人をサンプルとした。この研究の参加にあたっては、すべての被験者に対し文書を用いた十分な説明を行い同意を得た。また本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を得た。まず血液からゲノムDNAの抽出を行い、TaqMan assay法により、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems)を使用してゲノタイピング行った。case-control間での対立遺伝子やゲノタイプの分布の相違をχ 2検定にて評価した。【結論】統合失調症と5072T/G多型については、遺伝子型、遺伝子頻度ともに有意な関連を認めなかった（遺伝子型：χ 2 = 0.64, df = 2, p = 0.73；遺伝子頻度：χ 2 = 0.00, df = 1, p = 1.00)。今後はさらに2つの多型、T-200G多型、366C/G多型を調べ、統合失調症との関連の有無について検討していく予定である。

P3-B-035

BDNF Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms

SHUSUKE NUMATA[1], SHU-ICHI UENO[1,2], JUN-ICHI IGA[1], KEN YAMAUCHI[1], SONG HONGWEI[1], SAWAKO KINOUCHI[1], SUMIKO SHIBUYA-TAYOSHI[1], SHIN'YA TAYOSHI[1], SATSUKI SUMITANI[1], TETSURO OHMORI[1]

[1]Department of Psychiatry, Course of Integrated Brain Sciences, Medical Informatics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, [2]Department of Community and Psychiatric Nursing, Major in Nursing, School of Health Sciences, The University of Tokushima Graduate School

BDNF is neurotrophic factor that promotes several functions of neurons and modulates *neurotransmissions*. It has been reported that there are alterations of BDNF levels in schizophrenic brains and that BDNF gene expressional chages would be responsible for the etiology of schizophrenia. Recent studies have shown that a variation of BDNF gene (Val66Met polymorphism)affects the function of neurons and is associated with several neurological and psychiatrical disorders. We investigated the relationship between BDNF Val66Met polymorphism and the onset age as well as levels of clinical symptoms in 159 of chronic schizophrenia in patients diagnosed by DSM IV and further we performed a case control study (159 cases and 317 controls). The mean onset ages were 27.5±9.5 for BDNF Val/Val, 25.5±7.4 for BDNF Val/Met and 22.9±6.0 for BDNF Met/Met and this polymorphism was significantly associated with age at onset (p=0.023). The mean Brief Psychiatric Rating Scale Scores (BPRS) were significantly different among those three groups (p=0.003). No significant differences were demonstrated compairing the BDNF genotype distributions of positive and negative family history and there was no association between BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia. Our investigation indicates that the BDNF gene Val66Met polymorphism is related to the onset age of schizophrenia and the levels of clinical symptoms that remain after long term antipsychotic treatment.

P3-B-036

Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum

TSUTOMU TAKAHASHI[1,4], MICHIO SUZUKI[1,4], SHI-YU ZHOU[1,4,5], RYOICHIRO TANINO[1], YASUHIRO KAWASAKI[1,4], MIE MATSUI[2,4], HIKARU SETO[3], MASAYOSHI KURACHI[1,4]

[1]The Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan, [2]Department of Psychology, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan, [3]Department of Radiology, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan, [4]Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Corporation, Tokyo, Japan, [5]Department of Psychiatry and Medical Psychology, Dalian Medical University, Dalian, China

Objectives: Morphologic abnormalities of the superior temporal gyrus (STG) as well as its sub-regions such as Heschl's gyrus (HG) or planum temporale (PT) have been reported in schizophrenia patients, but have not been extensively studied in schizotypal subjects.

Methods: High-resolution magnetic resonance images were acquired from 65 schizophrenia patients (35 males and 30 females), 39 schizotypal disorder patients (24 males and 15 females), and 72 healthy controls (38 males and 34 females). Volumetric analyses were performed using consecutive 1-mm coronal slices on the temporal pole (TP) and superior temporal sub-regions [planum polare (PP), HG, PT, rostral STG, and caudal STG].

Results: The HG was significantly smaller in schizophrenia patients compared with controls but not in schizotypal patients, while volume reductions of the left PT and bilateral caudal STG were common to both disorders. The TP gray matter was larger in female schizotypal patients compared with female schizophrenia patients. There were no significant group differences in the PP and rostral STG volume. In the subgroup of early phase schizophrenia patients (illness duration<1.0 year), smaller volumes for the left PP and rostral STG were correlated with hallucinations and delusions.

Conclusions: Our findings suggest that morphologic changes in the posterior regions of the STG are common to the schizophrenia spectrum, whereas less involvement of the HG, and possibly the PP and rostral STG might be related to the sparing of schizotypal patients from developing overt psychosis.

P3-B-037

ペロスピロンによるドーパミン D_2 受容体占有率の経時変化

荒川亮介[1,2]、伊藤浩[2]、奥村正紀[1,2]、大久保善朗[1]、須原哲也[2]

[1]日本医科大学精神医学教室、[2]放射線医学総合研究所分子イメージングセンター分子神経イメージング研究グループ

はじめに：抗精神病薬の主要な作用はドーパミン D_2 受容体阻害作用であり、受容体占有率の測定により適切な抗精神病薬の投与量を求めることが可能となる。一方、脳内の受容体占有率の経時変化も、適切な薬物投与方法を考慮する上で重要な点である。これまでにも、リスペリドンやオランザピンにおいて血中濃度の変化と脳内占有率の変化には乖離が認められるという報告や、クエチアピンのような一過性の受容体占有が、副作用の軽減等の抗精神病薬の非定型性の特徴であるとする報告がなされてきた。しかし、受容体占有率の経時変化には、受容体親和性と血中半減期の両者が影響していることが示唆されているものの、どちらの影響をより強く反映するかは一致した見解を得ていない。本邦で臨床使用されているペロスピロンは、高いドーパミン D_2 受容体親和性 (Ki=1.3nM) と短い血中半減期（約3時間）を有する抗精神病薬であり、同様の短い半減期を有するクエチアピンとは親和性が大きく異なる (Ki=122)。本研究では、健常者に対しペロスピロンを投与し経時的に受容体占有率を測定することで、受容体親和性や血中半減期の脳内受容体占有率の経時変化への影響について検討した。

方法：健常男性被験者2名に対し、ペロスピロン16mgを投与後、1.5時間、8時間、25.5時間後に、放射性リガンドとして [^{11}C]raclopride を用いたPET検査を行い、線条体ドーパミン D_2 受容体占有率を測定した。また、服薬後に11回の血中薬物濃度測定を経時的に行い、受容体占有率と血中薬物濃度の経時変化を検討した。

結果：ペロスピロン投与後の2名の平均占有率は、1.5時間後で81.2%、8時間後で61.9%、25.5時間後で27.8%であり、比較的速やかに減少した。また、血中薬物濃度の経時変化でも速やかな減少が認められた。

考察：ペロスピロン投与後の受容体占有率が比較的速やかに減少したことから、高い親和性を有する薬剤でも、受容体占有率の変化には短い血中半減期の影響を受けることが示唆された。

P3-B-038

統合失調症患者におけるオランザピンの尾状核体積に及ぼす効果

奥川学、高瀬勝教、延原健二、玉垣千春、齊藤幸子、木下利彦

関西医大・精神神経科

【目的】尾状核は、被殻とともに線条体として黒質・大脳皮質・小脳と線維連絡をもち運動機能を司るとともに認知機能についても重要な役割を果たしている。初発統合失調症患者では健常者と比較して尾状核の体積が減少しており、認知機能の障害と関連があると考えられている。また定型抗精神病薬の服用によって尾状核体積の増加が引き起こされることが報告されている。しかし、抗精神病薬の尾状核体積におよぼす影響については一定の見解が得られていない。今回、われわれは統合失調症患者における抗精神病薬の尾状核体積におよぼす効果について明らかにするため、オランザピン投与を受けた統合失調症患者の尾状核体積におよぼす影響について検討を行なった。【方法】対象は統合失調症患者9名であり、被験者にはインフォームドコンセントを行ない書面で同意を得た。精神症状出現時に第1回目のMRI撮像を行ない、オランザピンによる治療を受けPANSSの陽性症状スコアと陰性症状スコアの合計点が70%改善した時点で第2回目のMRI撮像を実施した。MRIのT1強調画像は1.5 mm間隔の冠状断、T2強調画像は3.0 mm間隔の冠状断で撮像した。撮像したMRIデータについては、画像解析プログラムBRAINS2を用いて、尾状核の灰白質および白質の体積を半自動的に測定した。解析には尾状核体積を頭蓋内体積で補正した相対体積を用いた。【結果】統合失調症患者の平均年齢は32.1歳であり、オランザピンの一日平均投与量は13.7 mg、平均投与期間は189.6日であった。第1回MRI撮像時の尾状核の灰白質相対体積値2.4、白質相対体積値0.56であり、精神症状が改善した第2回MRI撮像時の尾状核の灰白質相対体積値2.5、白質相対体積値0.59であった。尾状核の相対体積値は、第1回MRI撮像時に比して、第2回MRI撮像時の灰白質と白質の相対体積値は有意な増加を認めた。【考察】オランザピン投与をうけている統合失調症患者では治療により尾状核の相対体積値が増加することが明らかとなった。統合失調症患者において尾状核体積の減少は認知機能の低下を引き起こすことから、オランザピンの投与は尾状核の形態変化をさせるとともに認知機能の改善を図る可能性が示唆された。

P3-B-039

Decreased rCBF of CFTC and DLPFC in Schizophrenia,a study with 3D-SSP-SPECT

NOBUHISA KANAHARA[1], EIJI SHIMIZU[5], TETHUYA ABE[1], TAKUYA ASAKA[1], RYOUSUKE MIYATAKE[1], MIHISA FUJISAKI[1], YUKIHIKO SHIRAYAMA[1], MASAOMI IYO[1], KENJI HASHIMOTO[2], YOSHITAKA UCHIDA[4], KOUJI YAMANAKA[3], TAKAYUKI SHIBUYA[3], HIDEAKI HAYASHI[3], MAKOTO ASANO[3]

[1]Department of Psychiatry, University of Chiba, Chiba, Japan, [2]Division of Clinical Neuroscience, Center for Forensic Mental Health, Chiba University, Chiba, Japan, [3]Chiba Psychiatry Medical Center, Chiba, Japan, [4]Department of Radiology, Chiba University Hospital, Chiba, Japan, [5]Integrative Neurophysiology, Chiba University, Chiba, Japan

We measured rCBF of 23 schizophrenic patients(mean age ; 30.7&plusmn6.8, medicated state ; 4 drug-naïve, 19 mainly atypical antipsychotics, mean BPRS score ; 17.8&plusmn9.4) by using 3D-SSP-SPECT. We also measured rCBF of age-/sex-matched 23 normal healthy subjects with the same technique. The Z statistics performed for each Brodmann area showed statistically significant reduction of rCBF in mainly DLPFC including bilateral BA9,10,45,46,47, right side BA44, with maximum Z=4.60 in right side BA45. And it showed rCBF reduction of left side Z=3.60 and right 3.88 in CFTC(Cingulo-frontal Transition Cortex=BA32) of ACC(Anterior Cingulate Cortex).In the image analysis, global brain and thalamus, and cerebellum were used as reference for mormalization of each voxel. In the comparison between the two groups, rCBF was significantly decreased in the ACC and right DLPFC by the former, whereas rCBF was significantly decreased only in the right DLPFC by the latter. Furthermore, we discussed decreased pixels in especially DLPFC,OFC(Orbito-frontal Cortex),and ACC and studied correlation between clinical symptoms, cognitive functions and rCBF in these regions.This approach could make us to discuss more smaller changes of rCBF relative to conventional SPECT technique.

P3-B-040

統合失調症における脳形態の共分散性変化

根本清貴[1,2]、大西隆[2]、森健之[2]、守口善也[2]、
功刀浩[3,5]、斉藤治[4]、橋本亮太[3,5,6]、朝田隆[7]

[1]筑波大学附属病院精神神経科、[2]国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部、[3]国立精神・神経センター・神経研究所・疾病研究第三部、[4]国立精神・神経センター武蔵病院精神科、[5]大阪大学医学系研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]大阪大学医学系研究科精神医学教室、[7]筑波大学臨床医学系精神医学

大脳新皮質は形態・容積に個人差が大きいが、近年、健常者の形態MRI画像を用いた研究において、局所における灰白質の密度が対側の同じ部位での密度と強く相関することが報告されている。一方、これまでの灰白質のvolumetryにより、統合失調症者は内側側頭葉、上側頭回、前頭前野などの領域において容積減少が起こるものの、しばしば、それらの容積減少が対称性ではなく、片側有意の減少であることが知られている。そこで、我々は、統合失調症患者において、局所灰白質容積が脳のその他の領域とどのように相関するかをvoxel-based morphometry (VBM) を用いて検討した。対象は、統合失調症87人と年齢を合致させた精神神経疾患や脳障害の既往がない148人の健常者である。全例に3次元T1強調MRI画像を撮像した後、SPM5のsegmentation機能を用いて灰白質容積画像を得た。灰白質容積画像から、両側下前頭回三角部、背外側前頭前野、Heschl回、一次視覚野、頭頂間溝、海馬、海馬傍回、海馬扁桃の計16領域における灰白質密度を求めた後、その値を変量として、各々の値と相関する領域を求めた。その結果、健常者群では全ての領域において、対側の相同部位が強い正相関を示し、脳形態の対称性が保たれたのに対して、統合失調症群では、両側下前頭回三角部において対側での相関が認められず、対称性が失われていた。さらに、統合失調症群のみで、左Heschl回と前頭葉内側面及び両側海馬傍回、そして、海馬傍回と両側島に正相関を認めた。左Heschl回、前頭葉内側面、海馬傍回、島はいずれも統合失調症において容積減少を来す部位として知られている。統合失調症群のみにおいて、左Heschl回と前頭葉内側面及び海馬傍回が強い正相関を示したことは、これらの領域が系統的に容積減少を来している可能性を示している。また、下前頭回での対称性低下は、統合失調症での前頭葉における脳梁を介した連結性低下の可能性が示唆された。

P3-B-041

慢性統合失調症における上側頭回皮質および扁桃－海馬複合体体積に関する前方視的研究

吉田猛[1,2,3]、ニィズニキウィクツマーガレット[2]、
中村元昭[2]、リーカンオク[2]、シェントンマーサ[2]、
マッカレーロバート[2]

[1]自衛隊福岡病院精神科、[2]ハーバード大学医学部精神科、[3]防衛医大精神科

【目的】統合失調症患者において上側頭回皮質、扁桃、および海馬の形態異常が報告されているが、これらの形態異常が慢性期において進行性かどうかは明らかでない。本研究は慢性統合失調症における上側頭回皮質と扁桃－海馬複合体体積の経時的変化を、高解像度MRIを用いて検討した。さらに、体積変化と神経心理学的検査との関連を検討した。【方法】対象被験者は慢性統合失調症者16名（平均年齢38.6 ± 6.7歳）と健常者20名（平均年齢40.9 ± 8.1歳）で、全員男性であった。撮像には1.5TのMRスキャナを用い、各被験者に対し異なる時期にMRI撮像を2回実施した。上側頭回皮質と扁桃－海馬複合体の体積を1名の評価者がマニュアルトレースで測定した。MRIの撮像間間隔は統合失調症者では平均3.1年で、健常者では平均1.4年であった。体積変化率は次の通り計算された。体積変化率＝100×(2回目体積－1回目体積)÷1回目体積　体積変化率に対して撮像間間隔を共変量としANCOVAを用いて統計解析を行った。各領域の体積変化率とPANSSおよびSANSの得点との相関分析を行った。【成績】上側頭回および扁桃－海馬複合体、いずれの領域においても慢性統合失調症者と健常者で体積変化率に有意差を認めなかった。左前部の扁桃－海馬複合体における体積変化率と、PANSSの陰性症状の合計得点およびSANSの情動の平板化・情動鈍麻の合計得点と有意な負の相関を認めた。【結論】統合失調症の慢性期において上側頭回皮質と扁桃－海馬複合体の体積変化は乏しく、これらの領域における形態異常は非進行性である可能性が推測された。左扁桃の体積変化と陰性症状との関連が示唆された。

P3-B-042

統合失調症における帯状回グルタミン酸と帯状束拡散異方性

北村秀明[1]、塩入俊樹[1]、松澤等[2]、
大久保真樹[3]、中田力[2]、染矢俊幸[1]

[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、
[2]新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター、[3]新潟大学医学部保健学科

【序論】統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達の異常を示唆する証拠が蓄積されつつある．MRS でのグルタミン酸低下あるいは上昇の所見に加えて，最近では，NMDA 受容体 2A サブユニット遺伝子（GRIN2A）の GT 繰り返し多型，グルタミン酸脱炭酸酵素遺伝子（GAD1）あるいはイオン向性グルタミン酸受容体遺伝子（GRM3）の一塩基多型との関連が見出されている．一方，グルタミン酸受容体は，神経回路網形成にも深く関与することがわかっている．最新の拡散テンソル画像法（DTI）により，統合失調症における軸索回路網異常を示唆する所見が集積されつつあり，これとグルタミン酸異常との関係を明らかにすることは重要と考えられる．【方法】3 テスラ MRS を用いて，統合失調症患者 7 名（5 名は初発エピソード）と，性別と年齢をマッチさせた健常者 7 名の前部帯状回から，N－アセチルアスパラギン酸（NAA），コリン含有物(Cho)，グルタミン酸･グルタミン(Glu/Gln)，γアミノ酪酸（GABA）の核磁気共鳴スペクトルを得た．一方，脳梁全体を含む 5 スライス（スライス厚 5mm，スライス間隔 2.5mm，軸位断）に対して，6 つの異なる方向に拡散強調傾斜磁場を印加し，ピクセルごとにテンソル解析を行うことで，拡散異方性の指標である fractional anisotropy (FA) を算出した．fiber tracing で帯状束の FA を同定し，前部帯状回の NAA，Cho，Glu/Gln，GABA との相関係数を算出した．【結果】前部帯状回の Glu/Gln のみが，帯状束 FA と有意な正相関をした（ピアソンの積率相関係数＝ 0.35, p ＝ 0.04, n ＝ 7）．【考察】健常者と比較して，前部帯状回の NAA（神経細胞マーカー）は低下していなかったことから，本研究の対象である初発エピソードを中心とした統合失調症では，ニューロンの重篤な障害に至らない程度の機能異常が，皮質と白質の双方に存在することを示唆する．

P3-B-043

統合失調症患者における認知機能障害と脳形態異常について：optimized Voxel-Based Morphometry による検討

吉田哲彦[1]、渡辺嘉之[2]、長谷川千洋[3]、
喜多村祐里[4]、安田由華[1]、関山隆史[1]、
栗本龍[1]、大西隆[5]、根本清貴[5]、森健之[5]、
木村修代[1]、久保嘉彦[1]、徳永博正[1]、
数井裕光[1]、橋本亮太[1,6]、武田雅俊[1]

[1]大阪大院・医・精神、[2]国立循環器病センター・放、
[3]神戸学院大・人文・人間心理、[4]大阪大院・医・生理、[5]国立精神・神経センター武蔵病院・放、[6]大阪大院・医・附属子どものこころの分子統御機構研究センター

【目的】統合失調症患者には、記憶障害や作動記憶障害、実行機能障害などのいくつかの認知機能障害が認められる事が知られ、これらの認知機能障害が統合失調症患者における陽性症状や陰性症状、社会生活上の障害に関与していると考えられている。一方で、MRI を用いた研究にて統合失調症患者の様々な脳部位の構造的異常が指摘されてきた。そこで、今回、我々は optimized Voxel-Based Morphometry（VBM）を用い、統合失調症患者の脳形態異常と各種認知機能障害との関連についての検討を行なった。

【方法】被験者は、年齢、性別、教育歴、利き手のマッチした精神症状の安定した統合失調症患者 10 名と健常者 10 名。MRI 装置は GE SIGNA EXCITE（1.5 テスラ）を用い、1.3 mmスライスの 3 次元 T 1 強調画像を撮影した。その一方で、認知機能検査として、Wechsler Memory Scale-Revised、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised（short version）などを施行した。データ解析には、MATLAB（Windows 版、version6.1）と SPM2 を用いて、optimized VBM を行ない、健常者に対する統合失調症患者の脳形態異常部位を検出し、さらにそれらの部位と認知機能検査成績との相関を評価した。

【結果と考察】VBM による統合失調症群と患者群と群間比較では両側の前頭葉や側頭葉に有意な density の低下を認めた。また、各種認知機能検査との間にも density との相関を認めた。これらの結果の詳細とその考察については、当日会場にて発表する。

なお、本研究は、大阪大学医学部医学倫理委員会において承認を受けて、文書による説明と同意を得て行なった。

P3-B-044

統合失調症患者の大脳基底核容量への治療の影響－構造的MRIを用いた解析－

澤田健[1]、河野充彦[2]、加藤邦夫[1]、
高坂要一郎[3]、須藤浩一郎[4]、井上新平[1]

[1]高知大学医学部神経精神科学教室、[2]高知県立芸陽病院、[3]細木ユニティ病院、[4]土佐病院

【目的】抗精神病薬は統合失調症患者の大脳基底核に体積変化をもたらす，ということが報告されている．以前の研究では定型抗精神病薬は大脳基底核の体積を増大をさせ，非定型抗精神病薬での治療は大脳基底核容積に変化を起こさないと報告がある．しかし，その結果とは一致しない報告も散見されている．この研究は6ヶ月間のフォローを行い、未治療統合失調症患者の大脳基底核体積の変化を測定した．【方法】1. 未治療統合失調症患者の17名（平均25.2歳，SD 7.9）と，一年以上の薬物投与を受けている統合失調症患者の10名(平均29.0歳，SD 9.0)の基底核体積を比較した．未治療統合失調症患者は，生涯で抗精神病薬服用は3ヶ月未満でかつMRI撮影の直前の抗精神病薬投与は8週間までとした．1.5T Signa GE MRIを用いて研究を行った．尾状核，被殻に関しては，3D SPGR法（TR/TE= 3.1/ 12 msec，FA=20, FOV=200 mm, slice thickness=1.5 mm，matrix=256 × 256 pixels）を用いた．淡蒼球に関しては，IR inversion法（TR/TE=19/3000, FA=90, FOV=200 mm, slice thickness=4 mm, matrix=256 × 256 pixels）の条件を用いた．MRIcro v1.39を用いてROIを測定した． 2. 未治療統合失調症患者のうち，被検者9人に対し6ヵ月後にFollow-Up撮影を行い体積変化を測定した．MRI撮影と同時に精神症状評価としてPANSSを用い，錐体外路症状評価としてESRSを用いた．【成績】横断的研究では，未治療統合失調症患者と比べると治療群の基底核容量は拡大傾向には有るが，有意さは認められなかった．縦断的研究においても有意な変化は認められなかった．【結論】以前の発表と同様に，初発統合失調症患者に対する非定型薬での治療は大脳基底核に容量変化を示さなかった．

P3-B-045

Effect of atypical antipsychotic drugs on memory organization in schizophrenia

CHIKA SUMIYOSHI[1], TOMIKI SUMIYOSHI[2], AJANTA ROY[3], KARU JAYATHIRAKE[3], HERBERT Y. MELTZER[3]

[1]Faculty of Human Development and Culture, Fukushima University, Fukushima, Japan, [2]Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine, Toyama, Japan, [3]Department of Psychiatry, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA

Introduction Organization of semantic memory, one of the domains of cognitive function, is impaired in patients with schizophrenia, and is predictive of functional outcomes. Verbal outputs of the Category (semantic) Fluency Task (CFT) has been used to evaluate organization of semantic memory by constructing &quotcognitive map&quot or cluster structures. While atypical antipsychotic drugs (AAPDs) have been shown to ameliorate overall cognitive deficits, little is known about the efficacy of AAPDs for improving higher cognitive functions, such as semantic memory organization. The purpose of the present study was to determine if treatment with olanzapine or ziprasidone has beneficial influence on organization of semantic memory.

Methods Thirty-three patients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia were recruited from the Psychiatric Hospital at Vanderbilt. Patients were treated with either olanzapine (N =14) or ziprasidone (N =19) with an open-label manner. The CFT and Letter Fluency Task (LFT), as well as the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Quality of Life Scale (QLS), were administered at baseline and 6 weeks of the treatment. Hierarchical cluster analysis (HCA) was conducted to assess dimensionality in semantic structure and semantic association.

Results HCA showed incoherent semantic associations at baseline. However, coherent semantic associations appeared after treatment with either drug. Scores of QLS, but not those of BPRS, improved during treatment with the AAPDs.

Conclusion The results suggest a facilitative influence of AAPDs on higher cognitive functions, such as organization of semantic memory. Recovery of the semantic structure may be associated with improvement of QLS in patients with schizophrenia.

P3-B-046

統合失調症における前頭葉機能と関連する行動異常について

吉住美保[1]、上田敬太[2]、村井俊哉[2]

[1]京都大学大学院人間・環境学研究科共生人間学、
[2]京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座精神医学教室

【目的】統合失調症にみられる行動障害は前頭葉損傷に伴うそれとの類似点が指摘されている。先行研究では前頭葉システム行動尺度（The Frontal Systems Behavior Scale: FrSBe; Grace et al., 2001）を用いることで、統合失調症では、前頭葉損傷と関連する行動変化の3つの領域（アパシー・脱抑制・遂行機能障害）のいずれにおいても障害がみられることが確認されている。われわれはFrSBe日本語版を開発し、健常者多数例においてその信頼性を検証してきた。今回は統合失調症患者を対象として、これらの行動変化と精神症状の関連を検討し、さらに自己評価版と他者評価版の両者の一致度を指標とすることによって、これらの行動変化についての患者の病識を検討した。【方法】統合失調症患者26名（平均年齢36.7±8.65歳、男性11名）に対してFrSBe日本語版（自己評価版、他者評価版）を施行した。精神症状はPANSSによって評価し、両尺度間の関係について検討した。さらにFrSBeの3つの下位尺度得点それぞれについて、自己評価得点と家族評価得点の差について検討、その差に対する一般知能（IQ）の影響についても解析した。【結果】FrSBeの自己評価・他者評価のいずれにおいても、全ての下位尺度得点の上昇（行動障害）が示された。他者評価版においては脱抑制下位尺度がPANSS陽性症状と、アパシー下位尺度がPANSS陰性症状と相関し、自己評価版においては脱抑制下位尺度、遂行機能障害下位尺度がPANSS陽性症状と相関した。被験者全体でみると自己評価と他者評価のスコアの間には有意差はみられなかったが、高IQ群（IQ ≧ 105）では自己評価得点が他者評価得点よりも有意に高く、自己の病態を主観的に重く評定する傾向があることが示された。またこの傾向はFrSBeで評定される3つの行動障害領域を通じての傾向であることが示された。【結論】FrSBeは統合失調症の前頭葉機能障害と関係する行動異常を多面的に評価することができる。また行動障害の下位領域ごとに患者の病識を評価するツールとして有用と考えられる。

P3-B-047

"Onset specific memory"in schizophrenia : as a specific type of autobiographical memory

MITSUE SHIMIZU[1,4], Yasutaka Kubota[2,4], Motomi Toichi[3,4], Calabrese Joseph[4], Mason Richard[4], Hisamitsu Baba[1]

[1]Medical Center for Student Health/Department of Biosignal Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan , [2] Health and Medical Service Center,Shiga University, Hikone, Japan, [3]Health Science School, Kyoto University, Kyoto, Japan, [4]Department of Psychiatry, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

Objective : Autobiographical memory (AM) refers to a person's recollection of past events in one's life, encompassed by episodic memory. Previous studies of AM have reported that whereas normal controls exhibited high and equivalent performance from childhood to recent period, patients with schizophrenia exhibited a u-shaped profile. Poorest performance was observed in early adulthood, corresponding to the onset of schizophrenia. However, our clinical impressions suggest that patients with schizophrenia remember their onset period relatively well and they sometimes describe specific life events that occurred around that period in detail. We termed this kind of AM "onset specific memory "and investigated it in schizophrenia and bipolar disorder (BP). ***Method*** : We modified and used Autobiographical Memory Interview, assessing incident AM and semantic AM in each time period across one's life. As a time scale of this assessment, we newly included "onset period" and compared the scores with other periods. ***Results*** : As for semantic AM, normal subjects and BP patients showed high and relatively flat pattern throughout all life time periods, whereas schizophrenia patients exhibited low and flat pattern. The scores of onset period were almost the same as other periods in both patients groups. In incident AM, normal subjects showed the same pattern as semantic AM, whereas BP patients exhibited slight impairment especially in recent period. The incident AM in schizophrenia was moderately impaired, however, in onset period, it was relatively spared. ***Conclusions*** : This study first reported relatively selective incident AM reservation in onset period of schizophrenia. BP patients did not show this kind of onset specific memory.

P3-B-048

自己記入式QOL尺度は重度精神疾患患者において妥当か？

西山毅[1]、尾崎紀夫[2]、岩田仲生[3]

[1]刈谷記念病院・心療内科；名古屋市立大学院システム自然科学研究科、[2]名古屋大学院・医・精神科、[3]藤田保健衛生大学院・医・精神科

QOLを評価するには主観的方法と客観的方法の大きく2つの方法がある。主観的QOLは個人的な価値観や過去の経験の影響を受ける。また、QOLの各領域のもつ重要性もまた個々人によって大きく異なる。逆に、客観的QOLは外的基準に基づく。この両者の関係については未だ議論が収束していない。主観的QOLが　うつ病や精神病の影響を受けると主張される一方で(Katschnig 2000)、QOLの主観的評価においてはそのような影響は定義上妥当なものであり、正確な評価の妨げとみなすべきではないという立場もある(Orley et al.,1998)。しかし、その場合でも重度の認知障害をもつ患者に対しては妥当性を認めていない。QOL尺度の項目内用や質問文、解答方式に関する患者の理解に関して別に評価せずに、QOL質問紙の妥当性を明らかにする唯一の方法は恐らく解答に対するロジカルチェックであろう。認知障害がSF-36の一貫性のない解答数に与える影響を評価するため、合計133人からなる長期入院患者に対する横断研究を行った。年齢・過去の入院回数・社会機能(Rehab得点)・認知障害(痴呆または精神遅滞)の有無・認知能力(MMSE得点)がSF-36の解答一貫性指数(RCI)に及ぶ酢影響を、RCIを従属変数とした重回帰分析で調べた。その結果、RCIは認知能力のみに有意な関連を示した。したがって、自己記入式QOL尺度を認知障害を持つ精神病患者に施行するには細心の注意が必要であり、施行に先立ちそのような患者を除外するか別の方法で評価する必要があることが推察された。

P3-B-049

Genotype-dependent sedative and/or antidepressant-like effects of green odor on mice

YASUHITO NAKATOMI [1], Chihiro Yokoyama[2], Seijiro Kinoshita[1], Daiki Masaki[1], Tatsuhisa Yamashita[3], Hideto Tsuchida[1], Hirotaka Onoe[2], Kenji Fukui[1]

[1]Department of Psychiatry, Graduated School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan, [2]Functional Probe Research Laboratory, Molecular Imaging Research Program, RIKEN frontier Research System, c/o Department of Physiology, Osaka City University Graduated School of Medicine, Osaka, Japan, [3]Department of clinical research, National Hospital Organization, Kyoto, Japan

Hexenol and hexenal, which produce the so-called 'green odor' when mixed together, have various effects on not only plants and insects but also mammals including humans. Recent studies have reported that in rodents, green odor inhalation influences autonomic and hormonal responses to stress and also has an anxiolytic effect related to the serotonergic system. In the present study, we examined whether green odor, an environmental factor, has genotype-dependent effects on behavioral responses to stress, which are relevant to the genotype/environment interactions that shape psychiatric phenotypes.Under acute green odor exposure, the locomotor activity, pentobarbital-induced sleeping time, and results of the forced swimming test were assessed for the DBA/2J and C57BL/6N mouse strains. Green odor inhalation significantly reduced locomotor activity in DBA/2J mice; however, no such effect was observed in C57BL/6N mice. In contrast, pentobarbital-induced sleeping time was prolonged by green odor in both strains. In the forced swimming test, in which citalopram (5 mg/kg) treatment significantly decreased the immobility time only for C57BL/6N mice, the green odor-scented condition significantly decreased the immobility time for C57BL/6N mice in comparison to the no-scent condition. DBA/2J mice, however, showed no difference in the immobility time between the two conditions. These results indicate that acute exposure to green odor has sedative and/or antidepressant-like effects in DBA/2J and C57BL/6N mice and the effect is genotype dependent. As these strains are known to have differences in brain GABA, monoamine, and hormonal systems, such systems may play critical roles in the behavioral effects of green odor.

P3-B-050

Response to dopamine agonists and the dopamine-related gene polymorphisms in bipolar patients

TERUAKI TANAKA[1], ICHIRO KUSUMI[1], TAKUYA MASUI[1], KATSUJI SUZUKI[1,2], TAKESHI INOUE[1], TSUKASA KOYAMA[1]

[1]Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan, [2]LMP/MAP/NIMH, Natl Inst Hlth, Bethesda, MD, USA

Although the possible mechanisms underlying the pathophysiology of mood disorders are not fully understood, some studies have revealed that dopaminergic pathways in mesocorticolimbic areas, which are involved in the functions of reward and motivation, play an important role in the neurobiology of depression. In previous reports, we showed that ergot dopamine agonists improved the depressive symptoms for bipolar and unipolar depression. In the present study, we examined the association between treatment response to dopamine agonists and polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene (DRD2) and dopamine transporter (DAT) gene in patients with bipolar disorder.

Seventy-two bipolar patients taking dopamine agonists, including bromocriptine, pergolide, cabergoline, pramipexole, during the index depressive episode were recruited by the Department of Psychiatry, Hokkaido University Hospital. With approval of our institutional review boards, all study participants provided informed consent. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the salting out procedure. The TaqI and 311Ser/Cys polymorphisms within the DRD2 and the VNTR in the 3-untranslated region of DAT gene were identified by PCR-RFLP method. The responsiveness to each medication was rated retrospectively using the Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder (CGI-BP) for severity of bipolar depression.

Thirty patients (41.7%) responded to dopamine agonists, but no association between polymorphisms in the dopamine-related genes and treatment response to dopamine agonists were observed in this study. These results indicate the possibility that dopamine agonists are beneficial agents in the treatment of bipolar depression independently of polymorphisms in the DRD2 and the DAT gene.

P3-B-051

A Promoter Haplotype of IMPA2 Possibly Confers Risk for Bipolar Disorder by Enhancing Transcription

TETSUO OHNISHI[1], Kazuo Yamada[1], Hisako Ohba[1], Yoshimi Iwayama[1], Tomoko Toyota[1], Toshiya Inada[2], Hiroshi Kunugi[3], Masahiko Tatsumi[4], Norio Ozaki[5], Nakao Iwata[6], Kaoru Sakamoto[7], Yoshimi Iijima[3], Yasuhide Iwata[8], Kenji Tsuchiya[8], Gen-ichi Sugihara[8], Shinichiro Nanko[10], Noriko Osumi[11], Sevilla Detera-Wadleigh[9], Tadafumi Kato[12], Takeo Yoshikawa[1]

[1]Lab. for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, [2]Teikyo University School of Medicine Ichihara Hospital, [3]Department of Mental Disorder Research, National Institute of Neuroscience, [4]Yokohama Shinryo Clinic, [5]Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Nagoya University, [6]Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Fujita Health University, [7]Department of Psychiatry, Tokyo Women's Medical College, [8]Department of Psychiatry and Neurology, Hamamatsu University School of Medicine, [9]Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, USA, [10]Department of Psychiatry, Teikyo University School of Medicine, [11]Division of Developmental Neuroscience, Center for Translational and Advanced Animal Research, Tohoku Univ. School of Medicine, [12]Lab. for Molecular Dynamics of Mental Disorder, RIKEN Brain Science Institute

IMPA2 is a potentially second gene that encodes an enzyme having inositol monophospatase activity (the first one is IMPA1). Lithium is a clinically used mood stabilizer and its therapeutic benefit is supposed to be elicited by at least the inhibition of inositol monophospatase activity. This fact and other evidence from genetic studies have suggested a potential role of IMPA2 in bipolar disorder. To follow up association findings reported in Arab bipolar patients using Japanese bipolar disorder, and to identify risk haplotypes and evaluate their functional impact. The sample included 496 patients with bipolar disorder who met DSM-IV criteria and 543 control subjects who were matched for age and sex to disease group. Evidence for the existence of bipolar risk-conferring promoter haplotypes of IMPA2 that elicit transcript up-regulation. The same promoter alleles (-461C and -207T) that were reported to be associated with bipolar disease in Arab population were detected in Japanese samples. In vitro promoter assay and genetic haplotype analysis suggested a possibility of (-1051G)-(-708G)-(-461C)-(-207T)-(-185A) as a risk-conferring haplotype, although its odds ratio is small (1.126). Expression study using postmortem brains revealed up-regulation of IMPA2 but not IMPA1 in the frontal cortex of bipolar disorder. Examination of allelic expression of IMPA2 in vivo suggested that bipolar associated polymorphisms might contribute to up-regulation of the transcript.The (-1051G)-(-708G)-(-461C)-(-207T)-(-185A) promoter haplotype of IMPA2 possibly underlies the risk of bipolar disorder by elevating IMPA2 levels in the brain, although its genetic effect is small, thereby warranting further large-scale studies.

P3-B-052

気分障害患者末梢白血球における SR蛋白質遺伝子群発現量の検討

綿貫俊夫[1]、船戸弘正[1]、松原敏郎[2]、古林亜由美[1]、内田周作[1]、渡辺義文[1]

[1]山口大院・医・高次脳機能病態学、[2]山口県立総合医療センター

【背景】気分障害患者において、視床下部—下垂体—副腎（HPA系）の機能異常が報告されている。その要因の1つとしてグルココルチコイド受容体（GR）の機能低下が示唆されている。以前我々は気分障害患者の末梢白血球においてGR遺伝子から選択的スプライシングによって産出される2種のアイソフォーム、GR α とGR β mRNA発現量を解析した。その結果、気分障害患者においてGR α mRNA発現量が有意に低下しているものの、GR β mRNAに関しては発現量に変化を認めなかったことから、気分障害の病態形成に選択的スプライシングの異常が関与している可能性が示唆された。そのため、今回我々は気分障害患者の末梢白血球を用いて選択的スプライシング制御に深く関与するRNA結合蛋白質群のSR蛋白質遺伝子群発現量を検討した。【対象】対象は当科入院および通院中でDSM-4にて気分障害と診断された患者29名（大うつ病性障害18名、双極性障害11名）。対照群として年齢を一致させた健常者29名を用いた。本研究は山口大学倫理委員会の承認を得て行い、対象者には研究の趣旨について説明し、文章による同意を得た。【方法】採血後、対象者の末梢白血球から抽出したtotal RNAを用いた逆転写PCR法によりcDNAを調整し、定量的リアルタイムPCR法によってSR蛋白質遺伝子のmRNA量を測定した。【結果】8種類のSR蛋白質遺伝子群のmRNA発現量を解析した結果、GR遺伝子の選択的スプライシング制御に関与していることがすでに報告されているSRp30c mRNAの発現量には変化が見られなかったが、抑うつ状態にある双極性障害患者群においてSRp20 mRNAの有意な発現量増加を認めた。【考察】遺伝的関与の大きいとされる双極性障害患者においてのみ有意な変化を認めたことから、SRp20を介した選択的スプライシング異常は気分障害の発病脆弱性に関与している可能性が示唆された。現在、寛解状態の気分障害患者や血縁者でも同様の解析を行っている。

P3-B-053

ストレスに関連したうつおよびアルコール依存におけるカナビノイド2型受容体の役割の解析

石黒浩毅[1]、岩崎晋也[1]、樋口進[2]、齋藤利和[3]、稲田俊也[4]、有波忠雄[1]

[1]筑波大院・人間総合科学・社会環境医学専攻遺伝、[2]久里浜アルコール症センター、[3]札幌医科大学神経精神科、[4]帝京大学医学部附属市原病院

【目的】精神疾患の発症メカニズムについては遺伝要因と環境要因の両方が関与することが古典的遺伝研究により良く知られるところであるが、その相互作用についての具体的な証拠は明確に示されていない。近年、カナビノイド神経系が様々な精神疾患に関与していることや、マウスのカナビノイド受容体遺伝子の発現がストレス負荷により変化することが報告されている。本研究では、末梢にのみ発現するとされてきたCB2の中枢神経での発現に注目して、抑うつ症状、アルコールの嗜好性・耐性形成やストレスとの関連について動物モデルを用いて明らかにすることを目的とする。ヒトにおけるうつ病・アルコール依存症とCB2遺伝子多型との関連を合わせて報告する。【方法】C57/BJマウスにて軽度慢性ストレスモデルを作成し、脳のCB2遺伝子発現変化を測定する。低濃度から高濃度に段階的に濃度を上げたアルコールと水とを自由選択摂取させ、そのアルコール耐性とCB2遺伝子発現との相関を検討するとともに、ストレス影響下におけるCB2アゴニストならびにアンタゴニストによるアルコール嗜好性の変化を解析した。ヒト血液DNAを用い、CB2遺伝子多型を制限酵素多型法にて遺伝子型決定し、アルコール依存症群と対照者群にて群間比較した。【成績】ストレスとCB2発現、アルコール嗜好性·耐性とCB2アゴニスト・アンタゴニストとの関連が示された。ヒトCB2遺伝子と単極性うつ病、アルコール依存症との関連が示唆された。【結論】うつ病ならびにアルコール依存症はcomorbiditiyが高いことが知られ、ストレスが発症要因として大きな割合を占めることは明らかである。本研究ではその共通要因を見出した可能性がある。CB2は末梢では免疫系に発現しており、ストレスと免疫機能との関連も興味深い。遺伝要因と環境要因が相互作用する多因子遺伝子疾患である精神疾患の研究において、ストレスに作用を受ける神経分子CB2がうつ病やアルコール依存症の罹患性に影響するという知見は、今後のこれらの疾患の新しい予防法、治療法の確立に寄与するものと期待できる。

P3-B-054

双極性障害と関連のあるミトコンドリアDNA多型を持つサイブリッドにおけるミトコンドリア内pHの測定

数野安亜[1,2]、宗像可枝[1]、下薗哲[3]、永井健治[3]、宮脇敦史[3]、加藤進昌[2]、加藤忠史[1]

[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]東京大学大学院医学系研究科精神医学分野、[3]理研・脳センター・細胞機能探索技術開発チーム

【はじめに】双極性障害において、脳エネルギー代謝の異常、血小板のカルシウム反応の亢進、ミトコンドリアDNA（mtDNA）多型10398Aと双極性障害との関連等が報告されている。そこで双極性障害における細胞内カルシウム反応の一部にはミトコンドリア機能障害が関与している可能性があると考え、研究内容につき書面にてインフォームドコンセントの得られた双極性障害患者および健康被験者由来のtransmitochondrial hybrid cell（サイブリッド）とカルシウム依存性蛍光タンパク質、ratiometric Pericamを用いて、細胞内カルシウム反応を調べたところ、10398Aを持つサイブリッドでは静止時のミトコンドリアのカルシウムレベルが亢進していることを、以前、報告した。その後、ratiometric Pericamはミトコンドリアレンジではカルシウムだけでなく、pHにも感受性があることが報告され、以前の所見がミトコンドリアのカルシウムレベルの違いによるものなのか、ミトコンドリア内pHの違いによるものなのかを確認する必要が出てきた。そこで、ミトコンドリア内pHを測定するindicatorを開発し、mtDNA多型とミトコンドリア内pHの関係を調べることにした。【方法】ミトコンドリア内のpHを正確に測定するため、pH依存性蛍光タンパク質（pH-GFP）とDsRedをそれぞれミトコンドリアにターゲットさせ、bidirectional promoterの調節下で発現させる系を構築した。これをmtDNA多型10398A、10398Gを持つサイブリッドにそれぞれ導入し、mtDNA多型とミトコンドリア内pHの関係を調べた。【結果と考察】mtDNA10398 Aでは10398Gよりもミトコンドリア内pHが低かった。このことよりA型ではカルシウム上昇とpH低下の両方がみられると考えられた。

P3-B-055

双極性障害モデル動物における細胞内Ca^{2+}シグナリング異常の検討

窪田美恵[1]、笠原和起[1]、中村健[2]、石渡みずほ[1]、宮内妙子[1]、加藤忠史[1]

[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]順天堂大学　医学部

ミトコンドリアは、Ca^{2+}を介した細胞刺激に応答してマトリックス内へ急速にCa^{2+}を取り込み、細胞内Ca2+動態を精緻に調節している。一方、躁うつ病患者由来の血小板や嗅神経細胞を用いた研究では、G蛋白共役受容体（GPCR）を介したCa^{2+}動態の異常が報告されている。我々は、ミトコンドリアDNAの変異と細胞内Ca^{2+}動態異常との関連を明らかにするため、神経特異的にミトコンドリアDNAの異常が蓄積するトランスジェニックマウス（Tg）を作出した。Tgの脳組織から単離したミトコンドリアを用いてCa^{2+}取り込み能を観察したところ、取り込み速度が亢進していた。Ca^{2+}取り込みはミトコンドリア膜電位に依存するため、膜電位を測定した結果、Tgのミトコンドリアは充分に膜電位を保持しており、Ca^{2+}取り込み速度の亢進は膜電位変化によるものではないと考えられた。さらにその分子メカニズムを推定するために、DNAマイクロアレイ解析を行った結果、Tgの海馬・前頭葉領域では、膜透過性遷移孔（permeability transition pore: PTP）を構成する蛋白質複合体の一つであるシクロフィリンD（CyP-D）のmRNA発現レベルが減少していた。CyP-D阻害剤を投与すると、ミトコンドリアのCa^{2+}取り込み速度は促進された。このことは、Tgのミトコンドリアで観察されたCa^{2+}取り込み速度亢進がCyP-D発現減少に因る可能性を示唆している。海馬スライス標本を用いて単一錐体細胞における細胞内Ca^{2+}の変化量を光計測法によって検討し、GPCRを介した細胞内Ca^{2+}上昇の減少を観察した。これら一連の実験結果は、ミトコンドリアDNA変異の蓄積が細胞内Ca2+動態異常を引き起こす可能性を示唆する。細胞内Ca^{2+}動態異常は、Tgマウスで観察される躁うつ病症状に似た表現型に関係するかもしれない。本Tgマウスは躁うつ病における細胞内Ca^{2+}動態異常のメカニズムを解明するために有用なモデルであると考えられる。

P3-B-056

うつ病患者の血中における神経新生関連成長因子に関する検討

竹林実[1,2]、橋本亮太[3,4,5]、久岡一恵[2]、土岡麻美[2]、龍治英[6]、功刀浩[5]

[1]国立病院機構呉医療センター　精神科、[2]国立病院機構呉医療センター　臨床研究部、[3]大阪大・院・子どものこころの分子統御機構研究センター、[4]大阪大・院・精神医学、[5]国立精神・神経センター　神経研究所　疾病研究第三部、[6]県立広島大学　生命環境学部

【背景】うつ病は、最近の画像および死後脳研究の進展から脳の神経・グリア回路網の器質的障害であると考えられている。また、以前は発達期しか生じないと考えられていた神経新生(neurogenesis)が健常成人の脳の特定の部位でも生じていることが近年明らかとなっているが、神経新生の変化がうつ病の病態・治療に関連しているという指摘が近年なされている。【目的】今回は、神経新生の調節に重要であることがすでに知られている2種類の成長因子VEGF（血管内皮成長因子）とbFGF（塩基性線維芽細胞成長因子）に着目して末梢血での生物学的マーカーの探索の目的で検討を行った。【方法】国立精神・神経センター武蔵病院に治療歴があり、文書による同意が得られ性別と年齢がマッチした精神状態の比較的安定しているうつ病患者16名および健常者16名を対象に血清を用いてELISA法にて測定した。【結果】血中bFGF濃度は患者群と健常者群の2群間で有意な差はなかったが、血中VEGF濃度は、うつ病患者群で有意に高かった（p=0.019）。特に、うつ病患者群の中で精神疾患の遺伝負因のある患者に高い傾向が見られた。一方、抗うつ薬投与量（イミプラミン換算量）と患者血中VEGF濃度との間には有意な相関関係はなかった。【結論】プレリミナリーな結果であり、死後脳などを用いた直接的な検討が今後必要であるが、今回の結果は、VEGFがうつ病の病態にtrait markerとして関連する可能性を示唆した。さらに、今までの知見からうつ病の生物学的理解には、複数の栄養因子および成長因子の異常を統合した視点が必要であると考えられた。

P3-B-057

ミトコンドリアDNAの異常が神経特異的に蓄積するマウスは双極性障害の症状に類似した行動異常を示す

笠原和起[1]、窪田美恵[1]、宮内妙子[1]、野田幸裕[2]、毛利彰宏[2]、鍋島俊隆[2]、加藤忠史[1]

[1]理研・脳センター・精神疾患動態研究チーム、[2]名大院・医・医療薬学・薬剤部

双極性障害（躁うつ病）や大うつ病などの気分障害に関して、これまで確立した遺伝学的な動物モデルは存在しなかった。気分障害は多因子性の疾患であるが、多面的な影響を示す単一遺伝子の重大な欠陥によって精神症状を示す場合がある。今回我々は、気分障害をしばしば合併する慢性進行性外眼筋麻痺（CPEO）に注目して研究を行った。CPEOはミトコンドリア病のひとつであり、ミトコンドリアDNA（mtDNA）の合成酵素など、核ゲノムにコードされている遺伝子の変異のために欠失したmtDNAが蓄積する。我々は変異mtDNA合成酵素を神経特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、ねらい通りに前脳に加齢とともに欠失mtDNAが蓄積した。この変異マウスは、不眠に似た日内リズムの異常や性周期に伴う極端な行動量の周期的変化など、いくつかの特徴的な行動異常を示した。気分障害の症状に類似したこれらの行動異常は、三環系抗うつ薬の投与によって悪化し、また気分安定薬である炭酸リチウムによって改善された。この変異マウスの脳内ではモノアミンの量や代謝が変化していた。これらの結果から、脳内に蓄積したmtDNA異常が気分障害に似た行動変化を生じさせる可能性が示唆された。この変異マウスの行動変化は双極性障害と同じ薬剤反応性を示しており、本研究成果は双極性障害のミトコンドリア機能障害仮説を強く支持している。

P3-B-058

グルココルチコイドや抗うつ薬投与後の培養ニューロンにおける脳由来神経栄養因子による神経伝達物質放出

沼川忠広、熊丸絵美、安達直樹、功刀浩

国立精神・神経センター

うつ病などストレスによって惹起される精神疾患の発症には、神経内分泌的反応の異常、特にHPA系（視床下部—下垂体—副腎系）の機能亢進が関与している可能性がある。一方で、抗うつ効果の作用機序では、脳由来神経栄養因子(BDNF)が重要な役割を果たしている可能性が注目されている。しかしBDNFと精神疾患の発症、病態との関係の詳細はいまだに不明である。我々はHPA系機能亢進のモデルとしてラット大脳皮質培養ニューロンにdexamethasone（以下DEX）を投与した後、BDNFに対する細胞応答変化を観察した。同様に抗うつ薬(imipramine)投与後の応答を評価した。DEX投与後、BDNFに励起されるグルタミン酸放出量は、DEXの容量依存的に顕著に減少していた。伝達物質放出には、細胞内カルシウムの濃度上昇が必要であるため、BDNF添加後にみられるカルシウム上昇をモニターしたところ、DEX処理群ではコントロール群と比較して、カルシウムの上昇レベルが低下していた。これらのDEXによる抑制効果は、GR(グルココルチコイドレセプター)アンタゴニストRU486の同時投与で回復したことから、DEXはGRを介してBDNF誘導シグナルを変化させ、カルシウム動員やグルタミン酸放出を減少させる可能性が示唆される。BDNFは高親和性TrkBレセプターに結合し、MAP-kinase、PI3 kinaseおよびPLC-γの3経路が活性化する。解析の結果、DEX投与後ではPLC-γ経路の活性化が顕著に減弱していた。一方、imipramine投与後では、PLC-γ経路の活性化が強まり、グルタミン酸放出や細胞内カルシウム上昇レベルの増強がみられた。さらにこの増強作用には小胞体上に存在するシグマ受容体が関与しており、TrkBとPLC-γの結合能力の増加に起因する可能性があることが明らかとなった。

P3-B-059

Prior administration of rrIL-6 increases hypothalamic IL-6 contents in forced swim stressor in rats

TAKUYA MATSUMOTO[1], Teruhisa Komori[1], Masato Yamamoto[2], Yasuhito Shimada[3], Masanori Nakagawa[1], Takashi Shiroyama[1], Yuji Okazaki[1]

[1]Department of Psychiatry, Division of Neuroscience, Institute of Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan, [2]Department of Psychiatry, Suzuka Kosei Hospital, Mie, Japan, [3]Department of Pharmacogenomics and Pharmacoinformatics, Division of Genomics and Regenerative Biology, Institute of Medical Science, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

Cytokines do not only mediate sickness responses to infection, but are involved also in behavioral and physiological responses to psychological stressors. Interleukin (IL)-6 has received special attention in studies that have documented higher than normal acute phase reactants in post-traumatic stress disorders and depression. In the present study, we tested the effects of prior intraperitoneal (i.p.) administration of rat recombinant IL-6 (rrIL-6) on behavior in the forced swim test (FST), the effects of FST on central and peripheral IL-6, and the effect of prior injection of rrIL-6 on the central and peripheral IL-6 response to FST. Over two days, rats were i.p. injected with either 250 ng/rat/day rrIL-6 or equal-volume sterile saline, 1 h later the animals were exposed to FST or remained as home cage controls. RrIL-6 did not affect immobility, swimming or climbing behavior in FST, compared with saline controls. FST did not enhance hypothalamic and midbrain IL-6 mRNA and plasma IL-6 responses. Prior i.p. administration of rrIL-6 increased hypothalamic IL-6 and IL-6R contents in response to FST compared with saline-injected rats. Our results suggest that stress alone, which has no influence on the brain, can influence brain IL-6 by prior administration of rrIL-6, resulting in a larger induction of brain IL-6. Our results support a role for IL-6 and stress in the pathophysiology of IL-6-induced depressive symptoms.

P3-B-060

うつ病の症状軽減に伴う行動量パターンの変化

田中伸一郎、中島亨、大野孝浩、池田暁史、鬼頭伸輔、山寺博史、古賀良彦

杏林大学医学部精神神経科学教室

DSMIVにて大うつ病性障害と診断され、本研究に対して同意の得られた患者6例を対象として、行動ロガーを用いて、薬物療法を行いながら2週間行動量の変化を観察した。行動量の測定は、入浴等機器に障害をもたらす時間を除き1分毎に14日間にわたって加速度を測定し、連続した10分間の累積加速度が500 mGになる点を判別点として非活動期（睡眠期）と活動期（覚醒期）を視察も交えて判別し、活動期および非活動期のデータそれぞれについて0 mGから510 mGまで10 mG毎に各加速度の出現頻度を求めてヒストグラムを1活動期、1非活動期ごとに作成し、前半の7日間と後半の7日間のデータをそれぞれ独立したものと考えて統計解析を行った。全例でHAM－Dでの評価では症状の改善が認められていた。6例を対象とした分散分析の結果、活動期では加速度値と治療の時期の主効果の間に有意な交互作用が観察され、覚醒時の行動量0の割合の減少、ピークを示す加速度値近傍における加速度の頻度の増加が認められた。一方、非活動期では有意な差は認められなかった。大うつ病性障害における症状の改善時には覚醒時の行動量のパターンの変化を伴うことが定量的に示された。

P3-B-061

うつ病におけるNIRS研究

河野創一[1,2]、後藤大介[1]、國井泰人[1]、高松文也[2]、丹羽真一[1]

[1]福島県立医科大学神経精神医学講座、[2]いわき市立常磐病院

NIRS（近赤外線スペクトロスコピー）を用いた語流暢課題において、うつ病群では前頭葉の血流の低下が認められる（福田ら,群馬大学,2003）。しかしながら、DSM-IVのI軸においてうつ病エピソードと診断された症例において、上述の典型的な血流の低下を認めない群があり、詳細な病歴を調べると、環境因子が強いものや、人格的問題を抱えた症例であった。そのような症例は、患者・家族への問診によっても患者背景が明らかにならない場合には、頻回にわたる薬物の変更を余儀なくされ、治療方針が定まらないまま、うつ状態の遷延の原因となる場合がある。

DSM-IVにおいては、いわゆる内因性うつ、反応性うつ、神経症性うつ、という古典的な分類は用いず、I軸において状態像のみを評価している。人格障害はII軸に、心理社会的および環境的問題はIV軸に付記され、状態像のみでうつ病と診断される形になったが、一方で「神経症性」といった表記をしないため、うつ病のサブタイプが不鮮明になったともいえる。

今回の研究の対象はDSM-IV診断において、I軸でうつ病エピソードを満たした患者で、

1.II軸、IV軸に診断がない群
2. のちにII軸に人格障害であると診断された群
3. のちにII軸に精神発達遅滞と診断された群
4.IV軸に診断がある群
5. のちにI軸で適応障害（抑うつ気分を伴うもの）と診断された群

の5群に対して、NIRSの語流暢課題における前頭葉の血流の変化を比較、検証した。

その結果、生物学的要因の大きいうつ病は前頭葉の血流低下を示し、それ以外の群では比較的血流が保たれる傾向にあった。

福田ら（群馬大学,2003）の先行研究によると、NIRSの語流暢課題によって、統合失調症、うつ病、躁うつ病でそれぞれ特徴的な血流変化パターンを示し、精神疾患の診断補助ツールとしての可能性に期待が持たれている。

今回の研究の結果では、生物学的素因の大きいうつ病と、心理・社会的因子の大きいうつ病、人格障害圏、適応障害などの鑑別診断の補助ツールとしてもNIRSが有用である可能性を示している。

P3-B-062

炭酸リチウム治療前後でのNIRSによる前頭部脳血流所見－躁状態が併存した軽度発達障害の一例－

武士清昭[1]、中村道子[1]、麓正樹[2]、片桐直之[1]、辻野尚久[1]、有田秀穂[2]、水野雅文[1]

[1]東邦大学医学部精神神経医学講座、[2]東邦大学医学部統合生理学教室

【目的】本邦では小児躁病に関する報告そのものが少ない。我々は躁状態を併存した軽度発達障害の一例において、近赤外分光スペクトロスコピー（near infrared spectroscopy: NIRS）を用いて炭酸リチウム製剤導入前後の局所脳血流変化を測定し、脳機能変化について検討した。【対象】10歳女児。7歳頃より多動、暴言、暴力、誇大的言動等が出現。9歳時児童思春期外来初診。バルプロ酸、カルバマゼピン等で治療を行ったが安定せず。小児躁病の診断にて炭酸リチウム製剤（以下リチウムとする）を処方し、前頭部脳血流変化を検討した。【方法】マルチチャンネルNIRS（島津製作所社製OMM-3000）を用い、前頭部における局所脳血流変化を検討した。課題は120秒間のタスク前後のベースライン測定と3回のtrail making test typeA(以下TMTと略す)により構成された。各TMTの間隔は60秒間であった。また、NIRSは国際10/20法のFpzを基準として前頭部の10箇所で測定した。NIRS測定1回目はリチウム服用前であり、2回目はリチウム200mg／日服用開始後140日目に測定した。2回目検査時点でのリチウム血中濃度は0.12mEq/lであった。【結果】リチウム服用前後におけるTMTの遂行時間には有意差は認められなかった。一方リチウム服用前のNIRSの測定結果では、TMT課題開始後の左右前頭部におけるoxy-Hb濃度の上昇パターンに特異な所見を認めた。すなわち、1回目の課題開始後の右前頭部、2回目の課題開始後の左前頭部において、優位なoxy-Hb濃度の上昇が認められなかった。リチウム服用後の測定においては、上記のパターンの違いは認められなかった。【考察】10歳の小児躁病の女児において、リチウム服用前では前頭部における脳血流変化に左右差を認めたが、服用後はパターンの違いを認めなかった。リチウム服用により、課題に関連した脳血流の反応パターンが改善され、また躁状態は安定した。

P3-B-063

うつ病患者の左背外側前頭前野への反復経頭蓋磁気刺激と局所脳血流の変化

鬼頭伸輔、藤田憲一、古賀良彦

杏林大学医学部精神神経科学教室

【目的】うつ病患者の左背外側前頭前野に高頻度経頭蓋磁気刺激を行うことで抗うつ効果が得られることが従来の研究から知られている。しかし、その抗うつ効果の発現に基づく神経解剖学的機能の変化については明らかではない。うつ病患者に高頻度経頭蓋磁気刺激を行い、その抗うつ効果と局所脳血流の変化を検討した。【方法】対象は、DSM-IVの大うつ病性障害の診断基準に合致した入院患者12名。重篤な身体疾患や、けいれん発作、アルコールおよび薬物の乱用、依存の既往、自殺念慮を有する患者は除外した。磁気刺激装置には、Magstim super rapidと8の字コイルを用いた。刺激設定は、100%MT、10Hz、5sec、20trains、10daysとし左背外側前頭前野を刺激した。抑うつ症状の評価には、ハミルトンうつ病評価尺度を用い、高頻度経頭蓋磁気刺激の開始前、開始1週間後、2週間後4週間後の計4回評価した。局所脳血流の変化を評価するために、高頻度経頭蓋磁気刺激の前後に99mTc-ECD SPECTを撮影しstatistical parametric mappingを用いて解析した。【結果】ハミルトンうつ病評価尺度の総得点を繰り返しのある一元配置分散分析で解析したところ、時間経過の有意な主効果が認められた。12名中2名は高頻度経頭蓋磁気刺激中、刺激部位の不快感を訴えたが、刺激終了後は消失し重篤な有害作用は生じなかった。高頻度経頭蓋磁気刺激の前後で左背外側前頭前野の局所脳血流の増加を認めた。【考察】機能画像研究からうつ病患者では前頭前野、前頭葉内側面の局所脳血流や代謝の異常が示され、うつ症状の改善とともに局所脳血流や代謝が変化するという報告が多い。今回の研究では、うつ症状の改善とともに刺激部位の局所脳血流の増加を認め、うつ病患者の左背外側前頭前野への高頻度経頭蓋磁気刺激によるうつ症状の改善には同部位の神経解剖学的機能の変化の関与が示唆された。

P3-B-064

Abnormal prefrontal blood flow-metabolism relationship in Bipolar Disorder: a NIRS study

YASUTAKA KUBOTA[1], Motomi Toichi[2,3], Mitsue Shimizu[4], Findling Robert[3], Calabrese Joseph[3], Takuji Hayashi[5]

[1]Shiga University, Health and Medical Service Center, [2]Kyoto University, Health Science School, Kyoto, Japan, [3]Case Western Reserve University, Department of Psychiatry, Cleveland, USA, [4]Kobe University, Health and Medical Service Center, Kobe, Japan, [5]Kyoto University, Department of Psychiatry, Kyoto, Japan

Cytoarchitectural pathologies in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) have been observed in Bipolar Disorder (BD), which may affect oxygen demand and regional cerebral blood flow (rCBF) control during neural activation. Here we investigated relationship between rCBF and oxygen consumption in the DLPFC of subjects with BD by using near infrared spectroscopy (NIRS). The tissue hemoglobin saturation (THS), mainly reflecting oxygenation level of venous regions, showed transient decline from the baseline level during simple attention demanding task, suggesting relative increase of oxygen consumption compared to rCBF. Subjects with BD showed significantly smaller THS decline and more prominent deoxygenated hemoglobin concentration decrease compared to healthy controls, indicating increased rCBF-oxygen consumption discrepancy. These findings suggested that physiological uncoupling during attentional processing was abnormally increased and dissociate from the task demand in the subjects with BD. Intraceller metabolism abnormality in the DLPFC might be underlying the observed functionally abnormal rCBF-oxygen consumption relationship.

P3-B-065

成体ラット海馬・扁桃体オリゴデンドロサイト前駆細胞の分離・培養

楯林義孝、菊池尚美、于秀軍、篠崎たき子

東京都精神研・うつ病プロジェクト

NG2陽性細胞は成体脳内に豊富に存在し、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトとは別の第4の細胞といわれている。一般的にはオリゴデンドロサイト前駆細胞（Oligodendrocyte progenitor cells: OPCs）と呼ばれ、オリゴデンドロサイトとアストロサイトに分化するグリア系の前駆細胞と考えられているが、その生理的機能についてはほとんどわかっていない。Kondo と Raff (2000) はP6ラットの視神経から分離培養されたOPCsが、ある特殊な条件下で、神経細胞に分化する能力を獲得する事を報告した。その後も同様の報告が相次ぎ、OPCsは抑制系の介在神経細胞にも分化し得る神経幹細胞である可能性が出て来た。気分障害や統合失調症でよく使用される電気けいれん療法では、海馬や扁桃体でこのNG2陽性細胞が最も増殖することが知られており、精神疾患の病態にも関与している可能性がある。既存のOPCsの分離・培養法は、採取可能な時期（胎児期や乳児期）や部位（視神経が主）が限定されていたり、複雑で職人芸的な技術と長い経験が必要、純度が低いなど多数の問題点があった。われわれは以前より様々な条件で成体ラット海馬から細胞を分離し、その性質を調べ、一部の細胞は神経幹細胞様の性質を有する事を報告してきた。今回、この方法で分離される細胞のなかで、大部分（約90%）がNG2陽性になる培養条件があることを発見したので報告する。この方法では、ほぼあらゆる月齢の成体ラット脳のほとんどの部位から、より簡便にかつ高純度で比較的大量にNG2陽性細胞を分離培養する事が可能である。また、PDGFおよびBDNF刺激が一部のNG2陽性細胞をGAD67陽性の神経細胞様に分化させる事を示す。

P3-B-066

シャトル箱法による外傷後ストレス障害（PTSD）モデルラットのホームケージ内における自発運動量の解析

鈴木豪[1]、菊地章人[2]、清水邦夫[2]、丹生谷正史[1]、脇園知宜[1]、戸田裕之[1]、平本豪志[3]、諫田泰成[3]、渡邊康裕[3]、高橋祥友[2]、野村総一郎[1]

[1]防衛医大・医・精神科学、[2]防衛医大・防衛医学研究センター・行動科学、[3]防衛医大・医・薬理学

【目的】逃避不能フットショック (IS) を負荷されたラットは、外傷後ストレス障害 (PTSD) に類似する「自発活動低下（回避・麻痺症状様）」や「外的刺激反応性亢進・活動量増加（過覚醒症状様）」という相反する2方向性行動変化を呈することがシャトル箱で実証されており、その動物モデルとなる（清水ら, 2004）。このうち、PTSD の回避・麻痺様の低活動は、回避逃避試験直前のシャトル箱内自発運動量（探索行動）を指標として測定しているが、これがシャトル箱で特異的にみられる現象か、ホームケージでも存在するかは非常に興味が持たれる。そこで、本研究では当該 PTSD モデル群（IS 負荷群）のホームケージ内の自発運動量を測定し、対照群（sham IS 群）との比較を行った。

【方法】5 週齢 Wistar 雄ラットを実験終了まで 5 週間、単独又は集団（3 匹 / ケージ）で飼育し、その間の自発運動量をスーパーメックス（室町機械）で測定した。ラットは 12 時間明暗周期（明期；7:00-19:00）で水と餌を自由に摂取させ、集団飼育に関してはラット 3 匹の総カウント数を 1 データとした。飼育開始 10 ～ 12 日後、従来の方法に従い、シャトル箱で IS (or sham IS) を負荷し、2 週間後に同じシャトル箱で PTSD 様行動の程度を計測した。

【結果】IS 群は sham IS 群に比し、有意に顕著な PTSD 様行動パタンを示したが、ホームケージ内の自発運動量は、明期でも暗期でも、あるいは単独飼育でも集団飼育でも、両群の間に有意差は存在しなかった。

【結論】今回と同様の IS が負荷されたラットではホームケージ内の輪回し行動を指標とした自発運動量の低下が報告されており、当該 PTSD モデルがシャトル箱内で呈する低活動もこれと同様に、意欲や興味に関わる精神運動性の低下を反映している可能性が高い。一方、スーパーメックス等で測定されるホームケージ内の総行動量は、上記の輪回し運動量等と比較するとより単純で受動的であり、精神運動性というよりも、むしろ運動機能障害とか体力の低下や疲労といった身体因性を反映すると考えられる。ゆえに、当該 PTSD モデルが示す回避麻痺症状様の低活動は単なる身体因に基づくものではなく、純粋に精神運動性を反映していることが示唆された。

P3-B-067

Fischer 344 ラットを用いた PTSD モデルの海馬 BrdU 陽性細胞数と PTSD 様行動の相関解析

菊地章人[1]、清水邦夫[1]、平本豪志[2]、諫田泰成[2]、丹生谷正史[3]、鈴木豪[3]、脇園知宜[3]、戸田裕之[3]、渡邊康裕[2]、高橋祥友[1]、野村総一郎[3]

[1]防衛医科大学校防衛医学研究センター行動科学研究部門、[2]防衛医科大学校薬理学講座、[3]防衛医科大学校精神科学講座

【目的】逃避不能ショック（IS）を負荷されたラットは 2 週間後，外傷後ストレス障害（PTSD）に類似した行動変化を呈することから，その動物モデルとなることが示されている。PTSD 患者では従来，外傷ストレスおよび発症後の慢性ストレスによる海馬容積の減少が報告されてきたが，生来の海馬低容積が外傷体験前のストレス脆弱性として PTSD の発症に関与するとの報告もあり，海馬低容積が PTSD の原因か結果なのかは今もって判然としない。我々はストレス脆弱性ラットとして知られる Fischer 344 を使用した PTSD モデルに BrdU (Bromodeoxyuridine) を投与し，当該ラット脳の海馬歯状回顆粒下層 (SGZ) における BrdU 陽性細胞数と当該ラットの PTSD 様行動変化との相関について検討した。

【方法】7 週齢の F344 雄性ラットを 2 方向シャトル箱に入れ，中央ゲートを閉じて心的外傷に相当する IS（0.8mA, 15 秒）を 60 回与え，IS 直後から BrdU（50mg/kg）を 1 日 1 回 7 日間腹腔内投与した。IS 14 日後，中央ゲートを開け，5 分間の順応期を設けて自発活動量を測定後，直ちに一連の回避逃避課題を 80 回実施し，回避数や各試行間（ITI）における中央ゲート通過数等を測定して，PTSD 様行動変化を観察した。試験終了直後に脳を摘出し，海馬を含む冠状断切片を免疫組織染色して，SGZ の BrdU 陽性細胞数を計測した。

【結果】IS 負荷群（PTSD モデル群）では従来と同様に，順応期の自発運動量（ゲート通過数・箱内ビーム横断数）の減少と回避逃避課題中の活動性（ITI のゲート通過数）や外的刺激反応性（回避数）の増加という PTSD 様の行動変化を認める一方，SGZ の BrdU 陽性細胞数の有意な低下を認めた。また IS 負荷群では，各種の PTSD 様行動変化や，この相反する 2 方向性行動変化を一元的に捉えることが可能な指標（Bi-Directional Index）と，SGZ の BrdU 陽性細胞数との間に，いずれも有意な相関を認めた。

【結論】シャトル箱を用いた PTSD モデルは，SGZ における神経細胞新生が低下しており，この神経細胞新生と PTSD 様行動変化の間には有意な関連があることが示唆された。

P3-B-068

扁桃体へのSSRI局所投与のすくみ行動と細胞外5-HT濃度に対する検討

北市雄士、井上猛、中川伸、田中輝明、増井拓哉、小山司

北海道大学・医・精神医学

緒言：SSRIは、うつ病だけでなく、不安障害にも有効であることが知られている。ラットを用いた研究では、SSRIが脳内の細胞外5-HT濃度を増加させること、SSRIの投与によってラットの不安が減弱することが知られている。人の脳内では扁桃体が感情と強く関与しており、不安障害に扁桃体が関与している可能性が示唆されている。本研究では恐怖条件付けストレスを負荷した際の扁桃体細胞外5-HT濃度とすくみ行動に対するSSRIであるcitalopram局所灌流の効果を検討した。対象と方法：実験にはSD系雄性ラットを用いた。脳内微小透析の10日前にラットをネンブタール麻酔下に手術し、片側の扁桃体基底外側核にガイドキューラとダミープローブを挿入した（A - 2.8, ML + 5.0, and DV + 7.4 mm from bregma）。9日後に電気刺激（フットショック）（2.5 mA 30秒×5回）または箱への暴露のみを与え、2時間後に透析プローブを扁桃体基底外側核へ挿入した。翌日、脳内微小透析を行った。人工脳脊髄液を2 μL / minで灌流し、透析液は20分毎に回収した。透析開始2時間後より透析プローブからcitalopram 0または1 μ mol / Lを実験終了まで局所投与を継続した。Citalopram局所投与開始、1時間後、3時間後、5時間後に5分間恐怖条件付けストレスを負荷し、その際の透析液の回収と同時に行動を記録した。透析液中の5-HT濃度の推移をHPLCを用いて測定した。結果：フットショックを負荷した群では、恐怖条件付けストレスによってすくみ行動が出現した。フットショックを与えたラットにおいて、恐怖条件付けストレスを負荷した際に、citalopram 1 μ mol / Lを灌流した群で、citalopramを灌流しなかった群に比べて有意にすくみ行動が抑制された。その際の扁桃体基底外側核における細胞外5-HT濃度は有意に増加していた。考察：本研究の結果より、SSRIは扁桃体基底外側核の細胞外セロトニン濃度を増加させ、そのことが不安を減弱させる可能性が示唆される。

P3-B-069

Glucocorticoid reduces the hippocampal synaptic maturation stimulated by BDNF

EMI KUMAMARU, Tadahiro Numakawa, Naoki Adachi, Hiroshi Kunugi

National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

The glucocorticoid level is controlled through Hypothalamic Pituitary Adrenal axis (named HPA axis), and glucocorticoid itself has a negative feedback effect on function of HPA axis. However, after the chronic intensive stress, it is possible that the level of glucocorticoid is up regulated, and that high level of glucocorticoid induces neuronal damage and subsequently causes the mood disorder. On the other hand, decrease of neuronal function mediated by BDNF (Brain derived neurotrophic factor) is partly related to the cause of the disorder. Therefore, in the present study, we investigated the effect of glucocorticoid (Dexamethasone, DEX) on the synaptic maturation and function enhanced by BDNF in early developing hippocampal neurons. We found that BDNF increased the expression of synaptic proteins including glutamate receptors and pre-synaptic proteins. However, pretreatment with DEX significantly inhibited the up-regulation of these proteins. The number of pre-synapse sites determined with immunostaining with anti synapsin I antibody was also reduced by pretreatment of DEX. Ca^{2+} imaging analysis revealed that the post synaptic function after pretreatment with DEX was decreased. Furthermore, BDNF-enhanced release of glutamate triggered by deporalization was also suppressed by DEX, suggesting that DEX has inhibitory effect on pre synaptic function. These results suggest that synaptic maturation and neuronal function are disturbed after neurons are exposed to high level of glucocorticoid in their developing stage.

P3-B-070

SNAP-25変異ノックインマウス脳における神経伝達物質に関する研究

鈴木映二[1]、佐藤拓[1]、朝倉哲也[2]、山森早織[2]、東貞宏[3]、渡辺滋[4]、横山正宗[1]、宮岡等[1]、片岡正和[5]、高橋正身[2]

[1]北里大学・医・精神科学、[2]北里大学・医・代謝蛋白学、[3]北里大学・医・実験動物学、[4]北里大学・医・生物物理系、[5]信州大学・工・環境機能工学科

SNAP-25はシナプス前神経末端からの神経伝達物質の放出に関与している蛋白質である。プロテインキナーゼC(PKC)によるリン酸化はシナプス小胞のリクルートを促進するが、それにはSNAP-25の特異的リン酸部位（Ser187）が関与している。われわれはSNAP-25のSer187をAlaに置換したノックインマウス（SNAP-25変異マウス）を作成し、行動薬理学的な分析などを行い、ホモマウスがオープンフィールド内で多動と無動を繰り返したり、明暗実験では暗部に閉じこもることなどを発表してきた。今回の研究目的は、SNAP-25変異マウスにおける脳内神経伝達物質の含有量を調べることである。マウスは8～12週の野生型、ヘテロ型、ホモの各マウス（全てn = 8）を用いた。動物の取り扱いに関しては北里大学動物実験指針を遵守した。マウスをネンブタール麻酔下にて断頭後、素早く取り出した脳をドライアイスにて凍結し、前頭皮質、線状体、海馬、扁桃体、視床、視床下部、脳幹、小脳に分け、各サンプルをホモジナイズした。遠心分離にて得られた上澄液中のノルエピネフリン、ドーパミン、セロトニン、MHPG, DOPAC, HVA, 5－HIAA、グルタミン酸、GABA、グルタミン、アスパラギン酸、アスパラギン、アルギニン、グリシン、スレオニン、アラニンの濃度を高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器にて測定した。結果として、海馬と扁桃体においてホモマウスのノルエピネフリン量が減少していた。このことが、ホモマウスの情動にどのような影響を与えているのかについては今後の研究課題である。なお、現在マイクロダイアライシスを用いて扁桃体におけるドーパミンとセロトニンの放出に異常がないかどうかについて高カリウム刺激を用いて調査中である。当日はその結果も合わせて発表する予定である。

P3-B-071

3T proton MRSを用いたOCDの脳内代謝物の検討

住谷さつき[1]、原田雅史[2]、久保均[2]、田吉伸哉[1]、田吉純子[1]、木内佐和子[1]、上野修一[3]、大森哲郎[1]

[1]徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野、[2]徳島大学大学院保健学教育部医学部保健学科診療放射線技術学、[3]徳島大学大学院保健学教育部医学部保健学科地域精神看護学

【目的】この研究の目的は、従来の1.5T装置より解像度の高い3T-MR装置を用いて強迫性障害（Obsessive compulsive disorder; OCD）患者のproton MRSの撮像を行い、これまで測定精度が不良で検出困難であったグルタミン酸(Glu)やγ-アミノ酪酸（GABA）などの脳内アミノ酸神経伝達物質を含む脳内代謝物の異常の有無を観察することである。【対象と方法】対象はOCD患者10例と年齢性別を一致させた健常対照群10例である。装置はGE社製のSigna 3T Exciteであり、STEAM法を用いた通常のsingle voxel測定で帯状回、左右基底核のN-acetylaspartate(NAA)、Creatine/phosphocreatine（Cre）、Choline含有物（Cho)、myo-inositol(mI)、Glu、glutamine(Gln)を定量した。さらにMEGA-PRESS法で帯状回におけるGABAの定量を行った。【結果】OCD患者は帯状回でNAAの有意な低下がみられた。さらにGluも健常者と比較して有意に低値であった。GABAは低値となる傾向があるものの、有意な差は見られなかった。左基底核でもOCD患者はNAAが低い傾向にあったが、右基底核ではどの脳内代謝物も健常者と比べて有意な差は見られなかった。また、左右の基底核でOCD患者におけるGluは健常者に比べてばらつきが大きかった。【考察】1.5T-MR装置を用いた我々の先行研究と同様、OCD患者では帯状回におけるNAAが低下していたことに加え、今回新たにグルタミン酸も低下していることが見出された。この部位の異常が、OCDの病態と何らかの関連があることが考えられた。また、左右基底核におけるGluは健常者に比べてばらつきが大きいことから、OCD患者をさらに臨床特徴や薬剤応答性で分類することで、差異が現れてくる可能性が示唆された。GABAに関しては、まだ予備的段階でありさらに症例を増やして検討することが必要であると思われた。

P3-B-072

Smaller amygdala volume predicts enhancement in declarative memory caused by emotional arousal

YUTAKA MATSUOKA[1,2], MITSUE NAGAMINE[1,2], ETSURO MORI[3], SHIGERU IMOTO[4], YOSHIHARU KIM[1], YOSUKE UCHITOMI[2]

[1]Adult Mental Health Division, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, [2]Psycho-Oncology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, [3]Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, [4]Breast Surgery Division, National Cancer Center Hospital East

Background: Previous studies have shown a positive correlation between memory impairment in an emotional context and the volumetric extent of amygdala damage in patients with Alzheimer disease or unilateral temporal lobe damage. Women with a history of intrusive recollections about the traumatic memory exhibit a smaller amygdala volume than those without such history (Matsuoka et al, 2003). Relationship between the amygdalar volume and the enhancing effect of emotional arousal on memory in healthy individuals has not been investigated.Methods: The enhancing effect of emotional arousal on declarative memory was evaluated by an illustrated story paradigm with the use of valid multiple choice questions (Cahill and McGaugh, 1995), and amygdalar and hippocampal volumes were quantified by magnetic resonance imaging prior to the present experiment in healthy 58 individuals.Results: Irrespective of age, education, intra-cranial content volume, cognitive function, postmenopausal, and neuroticism, amygdalar volume showed a significant negative correlation with enhancements in declarative memory caused by emotional arousal (R = -0.366 ~ -0.393). No such significant correlation was found with the hippocampal volume for the emotion-related enhancement of declarative memory (R = -0.174 ~ -0.274).Conclusion: Our results suggest that a smaller amygdala leads to a more emotion-related enhancement of declarative memory in healthy individuals. It is in line with the findings of a previous study showing that cancer survivors with a history of intrusive recollections have smaller amygdala than those without such a history. And it has implications for the understanding of relationship between stress and memory and its distortion in stress-related disorder.

P3-B-073

Reduced area of the corpus callosum in abuse-related posttraumatic stress disorder

NORIYUKI KITAYAMA[1], Marijn Brummer[3,4], Lois Hertz[3], Sinead Quinn[2], Yoshiharu Kim[1], Douglas J Bremner[2,3,5,6]

[1]Division of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, [2]Department of Psychiatry, Emory University School of Medicine, Atlanta, U.S., [3]Department of Radiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, U.S., [4]Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, U.S., [5]Emory Center for Positron Emission Tomography, Atalanta, U.S., [6]Atlanta VAMC, Atlanta, U.S.

Background: Magnetic resonance imaging (MRI) studies in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder (PTSD) have demonstrated smaller corpus callosum area, with the greatest magnitude of change in posterior portions of the corpus callosum. The purpose of this study was to measure corpus callosum area in adult female patients with childhood abuse-related PTSD and comparison subjects. Method: MRI was used to measure the midsagittal area of the corpus callosum as well as sub-regions of the corpus callosum in 10 female subjects with abuse-related PTSD and 9 healthy female subjects. Results: No differences were found in total area of the corpus callosum or in individual sub-regions, but the sub-region / total area ratio was significantly smaller in posterior mid-body in PTSD compared with the healthy subjects. Conclusion: These results suggest that relatively smaller areas of the posterior mid-body of the corpus callosum are associated with childhood abuse related PTSD in adults; these findings are consistent with findings in children with abuse-related PTSD.

P3-B-074

White Matter Abnormalities in Obsessive Compulsive Disorder: A diffusion tensor imaging study

YUKIKO SAITO[1,2], Kenji Nobuhara[1], Gaku Okugawa[1], Katsunori Takase[1], Tatsuya Sugimoto[1], Hiroaki Kurokawa[2], Koshi Ikeda[2], Satoshi Sawada[2], Toshihiko Kinoshita[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Kansai Medical University, Osaka, Japan, [2]Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka, Japan

Background and aims:The corpus callosum (CC) is the largest interhemispheric white matter commissure connecting the cerebral hemispheres and plays a crucial role in interhemispheric communication and cognitive processes. The subdivisions of the CC were attempted to define corresponding areas of the cortex from which the fibers originate. Previous neuroanatomic studies of the CC provide impetus for investigating its role in obsessive-compulsive disorder (OCD). In this study diffusion tensor imaging (DTI) was employed to microstructural abnormalities of white matter of the CC in OCD patients.Methods:Sixteen patients with OCD and matched control subjects underwent DTI. Fractional anisotropy (FA), an index of the integrity of white matter tracts, was determined in the five subdivisions of the CC.Results:Significant reduction in FA was found in the rostrum of the CC of patients with OCD compared with one of controls. FA of the other subdivisions except the rostrum in OCD patients did not differ significantly compared with control subjects. Higher FA in the rostrum correlated significantly with lower Y-BOCS scores ($r = -0.72$, $p = 0.002$). The rostrum contains fibers from inferior premotor as well as medial and caudate/orbital prefrontal regions.Conclusions:These results supported the theory of dysfunction of prefrontal cortex and striatal circuits in OCD and suggested the implication of the orbitofrontal circuit for symptom severity in the OCD patients.

P3-B-075

Duration effect of OCD on cognitive function: a functional MRI study

TOMOHIRO NAKAO[1], Akiko Nakagawa[1,2], Takashi Yoshiura[3], Eriko Nakatani[1], Maiko Nabeyama[1], Chika Yoshizato[1], Kazuko Yoshioka[4], Mayumi Tomita[4], Toshihide Kuroki[1], Shigenobu Kanba[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [2]Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan, [3]Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [4]Clinical Psychology and Community Studies, Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<Background>The inconsistency of previous reports examining cognitive function in OCD suggests its heterogeneity. In the present study, we examined the effect of illness duration on cognitive function in OCD.<Materials and methods>Thirty-two OCD patients and 16 healthy volunteers participated in the study. We examined their cognitive function by neuropsychological tests and functional MRI (fMRI) while they performed the Stroop and N-back tasks to assess attention and nonverbal memory. The patients were divided into two groups by illness duration: a short-term group (Group S, n=17, 5.5±3.1 years) and a long-term group (Group L, n=15, 20.3±6.1 years). Statistical analysis was administered to these two groups and the control group (Group N, n=16). <Results>Group L showed attention deficit and nonverbal memory dysfunction on the neuropsychological tests. In contrast, on fMRI, Group S showed weaker activation of the right caudate during the Stroop task and stronger activation of the right dorsolateral prefrontal cortex during the N-back task than Groups L and N.<Conclusion>The results suggested that abnormal brain activation occurs in the early phase of OCD and that the long-term persistence of OCD might cause desensitization of brain activation and a decline in cognitive dysfunction.

P3-B-076

高齢者の知的機能とノルアドレナリン神経活性

渡邉至[1]、立石哲也[1]、李光英[1]、國武裕[1]、小島直樹[2]、川島敏郎[3]、山田茂人[1]

[1]佐賀大学医学部 精神医学講座、[2]医療法人　二期会 小島病院、[3]ハーバード大学医学部精神科

Alzheimer病においてノルアドレナリン神経活性の指標である血漿中MHPG濃度が高いことが報告されている。われわれはノルアドレナリン神経活性の指標として唾液中MHPG濃度の妥当性を検討し、血漿中MHPG濃度と相関があることを確認している。そこで、高齢一般住民の知的機能と唾液中MHPG濃度の関連を調べ、唾液中MHPG濃度が軽度の認知症段階でも変化があるか検討した。【方法】対象は佐賀県I市で行っている老化に関する疫学研究に参加している、65歳以上の一般住民150名(年齢　男性77.5 ± 7.8歳，n＝37；女性78.0 ± 6.6歳，n＝112)で研究の趣旨に賛同し文書で参加の意志を確認した。知的機能検査には、MMSE，時計描画テスト(CDT)，FAB，CDRを行うと共に、MHPG測定のために唾液を採取した。【結果】MHPG濃度は14.1 ± 7.5ng/mlであり、男女とも年齢と正の相関が認められた。またMMSE得点は女性でMHPG濃度と負の相関が認められた(r ＝ － 3.3,p ＝ 0.0009)が、男性では認められなかった。MHPG濃度を年齢で補正した後にも女性でMMSEとの相関が認められた(r ＝ － 0.258,p ＝ 0.011)。しかし、CDT，CDR，FABとMHPG濃度との間には相関は無かった。MMSE得点24/25をカットオフポイントとして軽度認知症群と正常群とに分けると女性の軽度認知症群のMHPG濃度は有意に高い値を示した(正常群14.5 ± 5.9ng/ml；軽度認知症群20.1 ± 13.0ng/ml,p ＝ 0.007)。【考察】一般高齢者の唾液中MHPG濃度は女性の軽度認知症群で高値であることが示された。男性では認められなかったが、例数が少なくさらに検討する必要がある。

P3-B-077

アルツハイマー病におけるTNF-α遺伝子プロモーター領域のSNP解析

堤淳[1,2]、西口昌樹[1]、菊山裕貴[1,3]、法橋明[1,4]、康純[1]、米田博[1]

[1]大阪医科大学附属病院　神経精神医学教室、[2]医療法人新淡路病院、[3]大阪精神医学研究所新阿武山病院、[4]医療法人豊済会小曽根病院

アルツハイマー病患者脳ではapoptosis調節因子であるBcl-2の発現が変化しており、アルツハイマー病の病態にはapoptosisの関与が想定されている。Apoptosisは虚血や、低酸素、proinflammatry cytokine等の刺激により活性化される。Proinflammatry cytokineの一つにTNF-alphaがあり、アルツハイマー病患者脳内ではこのTNF-alphaとNMDAが協調的に働き、細胞死を引き起こすと考えられている。CaucasianではTNF-alpha遺伝子の-308G/G多型とアルツハイマー病の相関が報告されているが、Japaneseにおいては-308G/G多型は1%程度の発現しかなく、アルツハイマー病との関連も否定されている。ChineseではTNF-alpha遺伝子のプロモーター領域にある3つのSNPsを検討し、-1031C、-863C-857Cのハプロタイプがオッズ比2.54でリスクハプロタイプであると報告している。この3つのSNPsはJapaneseでも0.17-0.30と高頻度に発現しており、今回我々はJapaneseのアルツハイマー病患者におけるTNF-alpha遺伝子のプロモーター領域の3つのSNPs -1031T/C、-863C/A、-857C/Tについて検討した。アルツハイマー病患者（69名）、正常対照群（118名）の血液から精製したDNAを試料とし、LightCycler System (Roche)を用いてPCRを行い、SNPの検出は融解時の蛍光強度を測定することで、PCR産物のプローブに対するTm値の差から検出した。結果は-863Cアレルがアルツハイマー病のリスクと相関を示した(P＜0.05)。Japaneseのアルツハイマー病患者においてTNF-alpha遺伝子の-863Cアレルは遺伝的危険因子であると考えられた。

P3-B-078

加齢による眼球運動の推移：閉眼反応時間および情動喚起眼球運動を用いて

森田喜一郎[1]、小路純央[1,2]、西浦佐知子[2]、石井洋平[1]、前田久雄[2]

[1]久留米大学高次脳疾患研究所、[2]久留米大学医学部精神神経科学教室

探索眼球運動は、認知機能を反映する精神生理学的指標である。今回我々は、健常ボランテア者(100名)(小児期20名：7～14歳、若成人期20名：18～29歳、成人期20名：30～39歳、壮年期20名：40～59歳、老年期20名:60歳以上)を対象にアイマークーレコーダーを用いて、赤ちゃんの『泣き』『笑い』表情写真を見せた時の、閉眼反応時間（研究1）および情動喚起探索眼球運動（研究2）を観察した。本研究に先立ち、総ての被験者に本研究の趣旨を書面にて説明し同意を得た。尚、本研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得て行われている。研究1では、総ての被験者に赤ちゃんの『泣き』『笑い』表情写真を見せ、「泣いているか，笑っているか判ったらすぐ目を閉じてください」と指示し、表情判別時間を観察した。次に、「少しでも、悲しいと思ったら、すぐ目を閉じてください」と指示し『泣き』写真を、または、「少しでも、楽しいと思ったら、すぐ目を閉じてください」と指示し『笑い』写真を音声無しおよび音声有りの条件で見せ情動関連反応時間を観察した。研究2では、始めに「後で、どんな写真をみたか尋ねますのでよく視ていてください」と指示した。まず、楽しい事を想起してもらい『笑い』条件で、次に、悲しい事を想起してもらい『泣き』条件にて、そして再び、楽しい事を想起してもらい『笑い』条件で、情動喚起探索眼球運動を計測した。表情判別反応時間は、『泣き』『笑い』とも、成年群が最も早く老年群および小児群で延長した。情動関連閉眼反応時間は、音声条件で、『笑い』のみ老年群で延長した。情動喚起探索眼球運動の移動距離は、再陽性情動喚起時において、老年群では、最初の陽性情動喚起条件のレベルに回復しなかった。以上より、老年期では、『笑い』という感情の惹起が遅くなり、陰性情動というストレスに弱くなると考えられた。

P3-B-079

右基底核領域の小梗塞発症後に易怒性の顕著な低下がみられたアルツハイマー型認知症の1例

宗岡克政[1]、井川真理子[1]、木田次朗[1]、三上智子[1]、内田直[1,2]、平澤秀人[1]

[1]平沢記念病院、[2]早稲田大学スポーツ科学学術院

症例はアルツハイマー型認知症の診断で入院中の95歳、右利きの女性。X年1月坐位および歩行時に左への姿勢の傾斜が出現したため頭部MRIを施行。Diffusion-Weighted MRIにて右基底核領域に高信号が認められ急性脳梗塞と診断。他院の神経内科に一時転院し脳梗塞の急性期治療を受け、2週間後当院に再入院。本症例ではここ数年、顕著な易怒性がみられ、険しい表情、抵抗、拒否、働きかけに対する暴力的な行為がみられていたが、今回の脳梗塞直後よりそれらの易怒的態度が消失。3ヶ月を経た現在も（X年4月）易怒性は認められず、食事摂取、歩行能力も脳梗塞前と比べ著明な変化はみられない。「痴呆高齢者の健康関連QOL評価表(QOL-D)」で評価すると、脳梗塞後は梗塞前に比べ、「自発性＆活動性スコア」は軽度低下したが、「陰性感情＆陰性行動スコア」は著明に低下した。易怒性は、アルツハイマー型認知症においてしばしばみられる症状の1つである。今回、1例のみの症例であるが、アルツハイマー型認知症にみられる易怒性と右基底核領域の機能異常との関連が示唆されたため報告する。なお症例の報告に関しては、患者家族の同意を得ている。

P3-B-080

レビー小体型認知症における自律神経障害について　—特に高炭酸換気応答の低下について—

水上勝義[1]、本間敏明[2]、飯島佳路[1]、谷向知[1]、朝田隆[1]

[1]筑波大学臨床医学系精神医学、[2]筑波大学臨床医学系呼吸器内科

【目的】レビー小体型認知症（DLB）では、経過中失神発作や起立性低血圧などがみられることなどから、自律神経調節機能の障害が指摘されている。しかしながら、DLBの自律神経機能についての詳細な検討は従来行われていない。そこで今回我々は、レビー小体型認知症5例について、高炭酸換気応答検査、頭部挙上検査、点眼検査などを行い、自律神経障害の検討を行った。【方法】対象は、動揺性の認知機能障害、幻視、パーキンソン症状を認め、Mckeithらの臨床診断基準により、レビー小体型認知症（probable DLB）と診断された5例（平均年齢69.6歳（55－77歳）、平均MMSEスコア16.8点）である。自律神経検査としては、MIBG検査、高炭酸換気応答検査、頭部挙上検査、トロピカミド点眼検査を施行した。検査を施行する前に、血液、尿一般検査、心電図、胸部X線検査、血液ガス測定などを行い、重篤な心疾患や肺疾患をはじめとする内科的疾患が無いことを確認した。本研究は、筑波大学医の倫理委員会の承認を得た。また自律神経検査の施行にあたっては、書面により本人および家族から検査に関する同意を得た。【成績】DLB5例全例で、高炭酸環境に対する換気応答反応の低下を認めた。5例中4例に頭部挙上検査における立位時の血圧低下と、MIBG検査における心筋への取り組み低下を認めた。点眼検査で瞳孔散大を認めたのは5例中3例であった。【結論】今回の我々の検討から、DLBにおいて様々な自律神経障害が認められた。なかでも高炭酸換気応答検査では全例で反応の低下を認め、DLBにおいて呼吸調節機能の障害が明らかとなった。DLBに対しては、呼吸中枢抑制作用のある薬剤の使用、換気不全の誘因となる呼吸器系感染症の合併などに十分留意する必要があると考えられた。

P3-B-081

アルツハイマー型認知症患者におけるP300潜時の性差の検討（第二報）

黒須貞利、田子久夫、丹羽真一

福島県立医科大学　医学部　神経精神医学講座

一般に，女性は閉経後エストロゲンの減少により骨粗鬆症と同様にDATになりやすいといわれている．今回はDAT患者の認知障害を調べるために，事象関連電位成分のひとつであるP300成分を用いてDAT患者群の性差について知的機能や脳構造指標を含めてアルツハイマー型認知症患者群（DAT患者群）と非認知症高齢者群（高齢者群）との比較検討を行なった．P300潜時を従属変数とし，年齢，性，群の各要因についてANOVAを施行して性差を検討したところ，予想とは反対に，男性DAT患者群でP300潜時が女性より延長するという逆説的な性差を見出した．一体，このような性差があるうるのか，どのように位置付けられるのかについて検討した．対象はDAT患者35名，非痴呆高齢者（高齢者）35名および青年・壮年健常者37名の3群からなる．以上の対象にERPを測定し，DAT患者全員と非痴呆高齢者の脳画像から左右の前頭，側頭，頭頂，後頭部の脳溝脳比，左右の大脳半球脳室脳比，側脳室下角部脳室脳比を計測した．DAT患者群と高齢者群間の群間差を求め，またP300潜時を従属変数とし，年齢，性，群を独立変数としてANOVAを施行した．両群間でP300潜時（$t=2.4$，$p<0.05$），いくつかの脳構造指標に有意差が認められた．ANOVAを施行したところ，群と性が主効果を示し，群×性が交互作用（$F=6.7$，$p<0.05$）を示し，DAT患者群のみで女性より男性患者のP300潜時が有意に延長した（$t=2.4$，$p<0.05$）．さらにP300潜時と右半球脳室脳比，右側脳室下角部脳室脳比との間に相関が見られた．DAT患者の性差を検討した場合，P300潜時と同時に脳構造にも同様な群差が認められることから，いったんDATとなると，男性DAT患者は女性よりも脳保護作用が低下し，P300潜時が延長しやすいものと考えられた．DAT患者でこのような逆説的な性差がみられたのは女性の閉経，加齢，DAT発症，DAT進行という女性の認知症進行の経過と脳保護作用を有するエストロゲンとの複雑な関連の中で一時的に生じたためであると考えられた．

P3-B-082

双極子追跡法を用いた脳波における側頭部徐波の信号源推定

元村英史[1]、乾幸二[2]、小川裕行[3]、中瀬真治[4]、浜中健二[5]、城山隆[1]、柿木隆介[2]、岡崎祐士[1,6]

[1]三重大院・医・精神病態学、[2]自然科学研究機構・生理学研究所、[3]おがわ脳神経外科クリニック、[4]鈴鹿厚生病院、[5]鈴鹿メンタルクリニック、[6]東京都立松沢病院

【目的】 側頭部徐波が高齢者の脳波に多くみられることはよく知られている。側頭部徐波がなんらかの脳血管性障害と関連があるとの報告はいくつかあり、われわれも低電位（概ね50 μV以下）の側頭部徐波が1）加齢とともに出現頻度が増加する 2) MRIの虚血性病変と関連がある 3) 糖尿病性網膜症の患者に高頻度にみられることを報告してきた。しかしながら側頭部徐波の臨床的意義や機序については十分に解明されていない。今回、われわれは側頭部徐波について双極子追跡法を用いた信号源推定を行った。【対象・方法】 三重大学医学部研究倫理委員会承認のもと、口頭及び文書にて説明と同意を得た健常高齢者において脳波記録を行い、低電位の側頭部徐波が確認された6例を対象とした。これまでの報告からも側頭部徐波は左側に認められることが多く、同一脳波記録の左前側頭～中側頭部にみられる低電位（概ね50 μV以下）の徐波を加算平均して得られた標準波形を用いて単一信号源推定を行った。【結果･考察】 6例とも双極子パターンを示し、同側の側頭葉前部に信号源が推定された。推定された側頭部徐波の信号源は高齢者やラクナ梗塞などの微細な脳血管性障害における機能不全の局在を示唆するものと考えられる。健常高齢者について更に検討を進めるとともに、高齢うつ病者に側頭部徐波が多くみられることもこれまでに報告しており、引き続いて高齢うつ病者においても同様に信号源推定を行う予定である。

P3-B-083

強迫性障害における聴覚誘発電位P50抑制障害について

橋本佐[1]、清水栄司[2]、橋本謙二[3]、小池香[1]、織田泰寛[1]、鈴木智崇[1]、深見悟郎[1]、宮武良輔[1]、篠田直之[1]、藤崎美久[1]、白山幸彦[1]、伊豫雅臣[1]

[1]千葉大院・医・精神医学、[2]千葉大院・医・神経情報統合生理、[3]社会精神保健教育研究センター

【目的】強迫性障害における強迫観念、強迫行為といった症状の神経生理学的背景に、統合失調症に見られるような感覚ゲートの障害があるのではないかと考え、聴覚誘発電位P50抑制を用いて調べた。【方法】強迫性障害(OCD)26名と健常群(controls)26名について聴覚誘発電位P50抑制(P50 T/C ratio)を調べた。同時に認知機能検査も行った。すべての被験者から書面による同意を得た。【結果】OCDのP50 T/C ratio 68.4%(±32.0), controlsのP50 T/C ratio 42.6%(±32.7)で、unpaired t検定にてOCD群のP50 T/C raitoが有意に高く(p=0.006)、P50抑制障害を認めた。また認知機能とP50 T/C ratioとの相関は認めなかった。【考察】今回の研究から、強迫性障害においても統合失調症に見られる感覚ゲート障害が聴覚誘発電位P50を用いて存在することが示唆された。その病態生理については明らかでなく今後研究を積み重ねていく必要があると考えられる。

P3-B-084

精神生理学的指標を用いた加齢に伴った健常老年者の表情認知の特徴

小路純央[1,2]、森田喜一郎[2]、井上雅之[3]、富田克[1]、松岡稔昌[1]、西浦佐知子[1]、森圭一郎[1,2]、前田久雄[1]

[1]久留米大学医学部　精神神経科学教室、[2]久留米大学高次脳疾患研究所、[3]福間病院

【目的】人がコミュニケーションを図る際に、顔を認識することは日常生活を営む上で非常に重要なことである。今回健常老年者の表情認知における加齢による変化を事象関連電位(ERPs)のP300成分、LORETA解析およびfMRIを用いて検討したので報告する。【対象および方法】対象は、健常青年50名（年齢19-50：以下健常群)、健常老年者（60歳以上：以下老年群）である。本研究に先立ち、総ての被験者に本研究の趣旨を書面にて説明し同意を得た。尚本研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得て行われている。P300計測は、高頻度の非標的刺激（赤ちゃんの中性写真）と低頻度の標的刺激（赤ちゃんの泣き、笑いの表情写真のいずれか）の視覚Oddball課題を用いた。表情写真提示時に同時に（赤ちゃんの泣き、笑い、ホワイトノイズの）聴覚刺激を行った。被験者は目的刺激に対し、「出来るだけ早くボタンを押すことと、数をかぞえる。」よう指示した。fMRIは1.5TのMRIを使用し、50秒間に10回の全脳撮影を行い、ERPs計測と同様の刺激を行い、60回の刺激を行った。『泣き』と『笑い』の順番はカウンターバランスを取った。統計処理は分散分析を行い、多重比較検定にはFisherのPLSDを用いた。【結果および考察】P300振幅については健常群、老年群で有意な差は認められなかった。振幅における表情間差については、健常群では『泣き』刺激が『笑い』刺激に比較して有意に大きいのに対して、老年群でも同様に有意な差はあるものの、年齢に伴い表情間差が減少した。P300の潜時については、健常群に比較し老年群では有意に延長し、P300潜時と年齢に有意な正の相関が認められた。LORETA解析では、課題遂行時2群間で『泣き』刺激時では、Broadmann32野(A32)に、『笑い』刺激時にはA10領域に、無課題時には2群間で『泣き』刺激時では、A7領域、A40領域に、『笑い』刺激時にはA24領域に有意な差が認められた。fMRIでは、老年群では健常群に比較し、『泣き』『笑い』のいずれにおいても左扁桃核が賦活された。以上より加齢に伴い、表情認知の過程に相違があることが推察された。

P3-B-085

自律神経指標を用いた寛解期パニック障害患者の感覚刺激に対する慣れの検討

阿部亮[1]、塩入俊樹[1]、飯島淳彦[2]、北村秀明[1]、丸山麻紀[1]、長谷川直哉[1]、板東武彦[2]、染矢俊幸[1]

[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[2]新潟大学大学院医歯学総合研究科統合生理学分野

【目的】我々は以前より、パニック障害(PD)患者における様々な自律神経調節異常について報告してきた(Kojimaら, 2002, 2004; Shioiriら, 2004, 2005, in press)。一方、PDの主な責任脳部位である扁桃体(Gorman, 2000)は、刺激に対する慣れ(habituation)や恐怖の消去等にも重要な役割を果たしている(塩入ら, 2005)。そこで今回我々は、扁桃体の機能障害が想定される寛解PD患者を対象として、感覚刺激に対する慣れについて、血圧反射の指標であるρ max(血圧と心拍数の最大相互相関係数：Shioiriら, 2004)を用いて検討した。

【方法】対象は、16名の寛解PD患者(男9名、女7名)16名と、性別年齢をマッチさせた健常被験者(NC)20名である。感覚刺激としては、5分間のジェットコースターの3Dビデオを用い、リラックスのための5分間の環境映像を挟んで2回視聴させた。また、ρ maxについては、ビデオ視聴前後の安静5分間も含めて計25分間測定した。尚、本研究は新潟大学医学部倫理委員会により承認され、かつ全ての被験者からは書面にて同意を得た。

【結果】視聴前安静時のρ maxは、PD群ではNC群に比し有意に低下し、不安定であった。ビデを視聴時には、PD群ではNC群に比べてρ maxが依然低く、不安を惹起しないはず(患者自身の“不快”等の自覚はない)の環境映像時のρ maxの低下が著しかった。また、2回目のジェットコースター視聴時にはPD群にρ maxは上昇するものの、変動幅が大きかった。

【考察】以上の結果より、PD患者では寛解期においても、1. 自律神経系の調節が不十分で、様々な感覚刺激に対して不安定になり易いこと、2. 不安を惹起しないはずの刺激に対しても自律神経系が乱れてしまうこと、そして3. 感覚刺激に対する自律神経系の慣れは存在するものの不十分であること、がわかった。これらの異常はPDにおける扁桃体の機能障害を示唆する所見であると同時に、PDの再発率の高さと関連しているのかもしれない。

P3-B-086

視線認知における脳波の時間周波数解析

切原賢治[1]、荒木剛[1]、川久保友紀[1]、
鬼塚俊明[2]、加藤進昌[1]、小林哲生[3]、
笠井清登[1]

[1]東京大学大学院医学系研究科精神医学、[2]九州大学大学院医学研究院精神病態医学、[3]京都大学大学院工学系研究科電気工学専攻

【目的】人の顔を見て、表情や視線から相手の気分や意図を推測することは社会生活を営む上で重要である。その最初の段階である顔の知覚については多くの報告があり、関連する脳部位として紡錘状回などいくつかの部位が報告されている。それらの関係を調べる上で時間分解能に優れた脳波は有用である。今回、顔の知覚の中で視線に注目し、視線の違いによる脳の反応について脳波を用いて調べた。解析方法としては、事象関連電位成分N170を用いたほか、時間周波数解析を行い各周波数成分の反応も調べた。【方法】健常者8人に対し、正面を向いている顔（straight eyes）、目が左右どちらかを向いている顔（averted eyes）をランダムに提示し、それぞれに対しボタン押しをさせた。記録は64電極の脳波計を使用し、P8においてN170の振幅・潜時を計測した。また、FFTを用いて時間周波数解析を行い、個々の時間・周波数でのevent-related spectral perturbation (ERSP)を求めた。【結果】N170振幅・潜時ともaverted eyesとstraight eyesで有意差を認めなかった。時間周波数解析では、20 Hz以下の低周波数帯域で100 ～ 200 msに活動増加、200 ms以降に活動抑制を認めた。30Hz以上のγ帯域でのERSPは、P8ではaverted eyesで100 ～ 150 msに反応を認め、straight eyesとの間に有意差を認めた。Pz, Czではaverted eyes, straight eyesともに200 ～ 250 msに反応を認めた。【結論】顔の知覚における脳波の時間周波数解析については頭蓋内電極を用いた研究がある。今回の結果はそれらと一致し、低周波数帯域では100 ～ 200 msの活動増加と200 ms以降の活動抑制を認め、γ帯域では反応を認めた。γ帯域の反応は視線による違いを認め、視線認知と関連することが示唆された。また、γ帯域の活動の分布、時間経過から視線認知における情報処理の経路も示唆された。

P3-B-087

自閉症スペクトラムの^{1}H-MRS研究

遠藤太郎[1]、塩入俊樹[1]、北村秀明[1]、
木村輝雄[2]、遠藤純男[3]、染矢俊幸[1]

[1]新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野、[2]網走脳神経外科リハビリテーション病院脳神経外科、[3]新潟脳外科病院脳神経外科

【目的】自閉症スペクトラム（ASD）は，社会的相互反応の障害，コミュニケーションの障害，限定された興味，行動を特徴とする発達障害の一群であり，自閉性障害（AUT），アスペルガー障害（ASP），特定不能の広汎性発達障害（PDD-NOS）などが含まれる。ASDを対象とした脳画像研究では，扁桃体，海馬，前頭前野，小脳などの異常が報告されているが，結果は一致していない。そこで我々は，^{1}H-MRSを用いて，上記脳領域におけるASDの脳内代謝異常を調べるとともに，ASD亜型群間での違いや臨床症状との関連について検討を行った。【方法】ASD患者35名（13.1歳），健常対照者（CON）11人（12.2歳）を対象とした。ASD群の内訳は，AUT 10名（13.0歳），ASP 16名（13.3歳），PDD-NOS 9名（11.3歳）であった。症状評価には小児自閉症評価尺度東京版（CARS-TV）を用いた。^{1}H-MRSは1.5テスラMRIを用い，関心領域を右前頭前野，右内側側頭葉（海馬-扁桃体領域），小脳虫部の3箇所に設定し，N-acetylaspartate（NAA），choline（Cho），creatine（Cre）シグナルを同定し，Creに対するNAA，Choの比を求めた。TRは2000ms，TEは35msとした。【結果】ASD群とCON群の比較では，右内側側頭葉においてのみ，ASD群のNAA/Cre比が有意に低下していた（$P < 0.001$）。同領域のNAA/Cre比は，4群比較でも有意な群間差が示され（$P < 0.001$，AUT < ASP < PDD-NOS < CONの順），AUTとASP，PDD-NOS，CON群間（それぞれ$P < 0.05$，$P < 0.001$，$P < 0.001$），ASPとCON群間（$P < 0.05$）で有意差を認めた。さらにASD群の同領域のNAA/Cre比とCARS-TV総得点との間に負の相関を認めた（$r = -0.48$，$P < 0.01$）。【結論】本研究の結果は，ASDにおける海馬-扁桃体領域の神経発達障害を裏付けるものであり，これらの障害がASDの重症度に寄与している可能性が示唆された。

P3-B-088

自閉症スペクトラムにおける並列的視覚路の機能評価：視覚誘発電位を用いた検討

藤田貴子[1,2]、山崎貴男[1]、神尾陽子[2,3]、飛松省三[1]

[1]九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理、[2]科学技術振興機構、社会技術研究開発センター、[3]九州大学大学院人間環境学研究

＜背景＞視覚情報は大細胞(M)系(運動視、立体視)と小細胞(P)系(形態視、色認知)により並列処理されている。自閉症スペクトラム(ASD)の視覚認知障害について、P系の機能は保たれるが、M系が障害されるPathway-specific仮説(Spencer et al. 2000)と、P系、M系に関わらず単純な視覚情報の認知は保たれるが、複雑な情報処理が障害されるComplexity-specific仮説(Bertone et al. 2003)の2仮説が提唱されている。＜目的＞これらの仮説を検証する第一歩として、網膜から一次視覚野(V1)までのP系、M系の機能をそれぞれ選択的に評価できる要素的な視覚刺激を作成し、視覚誘発電位(VEP)を用いてASDの並列的視覚路の機能評価を行うことを目的とした。＜方法＞対象はASD患者5名(20～33歳)と健常成人5名(20～36歳)。P系刺激として赤－緑正弦波格子縞パターン刺激(等輝度、空間周波数2 cpd)を200 msec呈示し、128チャネルの高密度脳波計によりtransient型VEPを記録した。後頭部電極における主成分(N120)の潜時と振幅を解析した。M系刺激として白－黒正弦波格子縞パターン刺激(コントラスト16％、空間周波数1 cpd、時間周波数8 Hz)を2 sec呈示しsteady-state型VEPを記録した。後頭部の原波形をフーリエ分析し、主成分(第2調和成分、2F)の位相と振幅を解析した。＜結果＞P系刺激ではASD患者のN120振幅が健常成人よりも小さい傾向があったが、統計学的に有意差は認められなかった。N120潜時も両群で有意差は無かった。一方、M系刺激でも2Fの位相、振幅はASD患者と健常成人間で有意差は認められなかった。＜結論＞ASDにおいて網膜からV1までのP系、M系の機能障害を示唆する所見は認められなかった。これはComplexity-specific仮説を支持している可能性もあるが、被験者数が少なく、今後さらなる検討が必要である。

P3-B-089

表情パターン分析による乳幼児のコミュニケーションスキル評価技術の開発に向けて

土居裕和[1]、年綱志保[1]、西谷正太[1]、石松隆和[2]、守屋孝洋[1]、平野知子[1]、篠原一之[1]

[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経機能学分野、[2]長崎大学工学部　機械制御学研究室

養育者・乳幼児コミュニケーションは、児童の精神発達において重要な役割を果たしている。乳幼児自身が発達障害を抱えている場合や、保護者の養育に問題がある場合、養育者・乳幼児コミュニケーションは障害をきたすので、その評価技術に対する社会的ニーズは極めて高い。しかし、既存の評価手法は、経験を積んだ医師あるいは養育者による、主観的な行動評定に依拠しており、定量的なマーカーに基づいた、客観的な養育者・乳幼児コミュニケーション評価技術が確立されているとは言い難い。言語が未発達な乳幼児期における養育者・乳幼児コミュニケーションは、その大部分が非言語的情報、とりわけ表情に担われている。したがって、3歳あるいはそれ以前の乳幼児期における表情表出パターンを定量化することで、養育者・乳幼児コミュニケーションを、客観的に評価することが可能になるかもしれない。本研究は、そのための第一段階として、8～12ヶ月齢の乳児を対象として、特定の情動（喜び、悲しみ、怒り、恐れ、驚き）を喚起させた際の表情を撮影し、表情画像データベースを作成した。さらに、これを基に、中性顔を基準としたときの、顔の各部位の変化量を計測した。その結果、目の縦横幅、口の縦横幅、鼻下から口角の距離等の顔部位間距離について、情動特異的な変化が顕著に現れることが明らかになった。なお、本研究は長崎大学医学系倫理委員会の承認を受け、実験内容についての十分な説明を行い、書面による被験者の同意を得て行った。今後は、3～4歳児についても同様の分析を実施し、情動状態の変化に伴って顕著な変化を示す部位を同定する。さらに、それらの各部位の変化量を、健常児と、精神的障害を抱えた乳幼児との間で比較することで、表情表出パターンを、養育者・乳幼児コミュニケーション評価ための客観的なマーカーとして利用する可能性について検討し、発達障害や反応性愛着障害の早期診断手法の確立に結実させたいと考えている。

P3-B-090

成人自閉症患者における血清グルタミン酸レベルの増加

四戸敦子[1]、橋本謙二[2]、中村和彦[1]、辻井正次[3,4]、岩田泰秀[1]、松崎秀夫[5]、杉山登志郎[6]、伊豫雅臣[7]、武井教使[1]、森則夫[1]

[1]浜松医大・精神神経、[2]千葉大・社会精神保健教育研究センター、[3]中京大学社会学部、[4]浜松医大・子どものこころの発達研究センター、[5]大阪大学大学院医学研究科・子どものこころの分子統御機構研究センター、[6]あいち小児保健医療総合センター、[7]千葉大・精神

【はじめに】自閉症は、対人的相互反応やコミュニケーションの障害、および常同的な行動様式などによって特徴づけられるが、その病態は明らかでない。一方、グルタミン酸は脳の発達において主要な役割を担っていることから、グルタミン酸神経伝達が自閉症の病態に重要な役割を果たしている可能性がある。本研究では、成人自閉症患者の血清におけるグルタミン酸神経伝達に関連するアミノ酸濃度について検討した。【対象と方法】DSM-IV と Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) によって自閉症と診断された男性患者18名(平均年齢21.2±2.1歳、18～26歳)と年齢を一致させた健常男性19名を対象とした。末梢血血清中のグルタミン酸、グルタミン、グリシン、D-セリン、およびL-セリンの濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。同時にFaux Pas Test、Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)、Aggression Questionnaire (AQ)の評価を行い、血清アミノ酸値との相関を検討した。【結果】自閉症患者の血清グルタミン酸濃度（89.2 μM）は健常者（61.1 μM）と比較して有意に増加していた($p < 0.001$)。一方、他のアミノ酸(グルタミン、アミノ酸、D-セリン、L-セリン)濃度は2群間に有意差を認めなかった。また、自閉症患者において血清グルタミン酸レベルはADI-R社会性サブスコアと正の相関($r = 0.523$、$p=0.026$)を認めた。【結論】グルタミン酸神経伝達の異常が自閉症の病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

P3-B-091

Subliminal face perception in autism spectrum disorder: An event-related potential study

Yoko Kamio[1,2], Takako Fujita[3], Shozo Tobimatsu[3]

[1]Graduate School of Human-Environmental Studies, Kyushu University, Fukuoka /JST-RISTEX, Japan, [2]JST-RISTEX, Tokyo, Japan, [3]Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Recent neuroimaging and behavioral studies of autism demonstrated that adults with high-functioning autism spectrum disorder (HFASD:including high-functioning autism or Asperger's disorder) do not respond to face stimuli automatically in a similar way as typical developing individuals do, even when they are able to recognize faces or facial emotions. In this study, we explored the functional properties of subliminal face perception by investigating the latency, amplitude, and scalp distribution of event-related potentials (ERPs) in individuals with HFASD and compared them with those with typically developing individuals. Stimuli used were photographs of fearful faces, neutral faces and common objects (as control) presented subliminally (10 ms below the threshold of each participant with a backward masking technique) in both upright and inverted conditions. The ERP results showed first that the responses to the subliminal perception of both faces and objects appeared at early N1 component (110-120 ms) at Oz in the control groups but was absent in the HFASD group. Second, P1 and N2 components in response to both faces and objects were delayed at Oz, T5 and T6 in the autistic group in comparison with the control group. Third, the amplitude of N1 component in response to upright fearful faces decreased when faces were inverted only in the control group, although the inversion effects of faces (either fearful or neutral) at later latencies were not observed in both groups. Taken together, individuals with HFASD may have low-level abnormalities of visual processing and unconscious detection of fearfulness in a face.

P3-B-092

Frontal lobe functioning in eating disorders: A multichannel near-infrared spectroscopy study

TORU UEHARA, Masashi Suda, Makoto Ito, Toshimasa Sato, Masato Fukuda, Masahiko Mikuni

Department of Psychiatry and Human Behavior, Gunma University, Gunma, Japan

Background: Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) have enabled the noninvasive clarification of brain functions in psychiatric disorders with measurement of hemoglobin concentrations as cerebral blood volume. Previous reports indicate that eating disorders (ED) patients demonstrate cognitive impairments or neuropsychological alterations. The present study aims to investigate frontal functioning in ED patients using the NIRS.Method: Reactivity of frontal lobe function was examined during a letter-version verbal fluency task (VFT) using multichannel near-infrared spectroscopy (48 channel ETG-400) in 10 patients with ED and their matched control subjects. The eating attitudes test (EAT26) and body mass index (BMI) were analyzed as a covariate to correlate with blood volume changes.Results: Patterns of oxygenated hemoglobin concentration ([oxy-Hb]) changes during the VFT extremely varied in the patient group. It is hard to detect a consistent finding as a pattern of ED, but a smaller [oxy-Hb] increase during the task period and a gradual [oxy-Hb] increase during the late task period were identical among some cases. The EAT 26 scores were correlated with [oxy-Hb] changes in the left prefrontal areas. The BMI was not significant to correlate with [oxy-Hb] changes in any areas. The reverse patterns of [oxy-Hb] and [doxy-Hb] changes revealed by our previous report could not be replicated in the present study.Conclusion: The present NIRS study elucidated decreased, inefficient, delayed, and complicated frontal lobe reactivity in eating disorders. Abnormal eating behaviors may be associated with prefrontal suppression functioning. NIRS, with its noninvasiveness and high time resolution, can be a useful tool for clarifying biological bases in eating disorders.

P3-B-093

鹿児島における有棘赤血球舞踏病家系の遺伝様式について

市場美緒、中村雅之、室屋真二、水野恵三子、倉野裕、佐野輝

鹿児島大院・医歯・精神機能病学

有棘赤血球舞踏病（chorea-acanthocytosis, ChAc）は遺伝性のHuntington舞踏病様の神経精神症状と有棘赤血球症を呈する神経変性疾患である。遺伝形式としては常染色体劣性遺伝が考えられてきたが、今回我々はヘテロ接合性に変異を持つ家系構成員に部分症状を認める家系を経験し、modifying genesの可能性を考え、候補遺伝子アプローチを行ったので報告する。 発端者は37才女性。27才頃より口腔周囲の不随運動、CK高値を認めるようになり、34才時には口腔および四肢躯幹の不随意運動、抑うつ状態、けいれん発作を認め、37才時には強迫症状を呈すようになった。末梢血では19.7%の有棘赤血球を認め、遺伝子検査にて *VPS13A* に3889C＞T(R1297X)のホモ接合性変異を認めた。また本家系においては、ヘテロ接合性に遺伝子変異を認める家系構成員においても軽度ではあるが明らかな症状を認めたことから、modifying genesの可能性が考えられた。 Huntington舞踏病、Huntington disease like 2、Mcleod症候群、脊髄小脳変性症17、ChAcは、線条体のGABA作動性ニューロンに選択的に神経変性を来す疾患である。これらの疾患に関与する遺伝子産物の相互作用と疾患遺伝子の変異が相乗的に作用し、線条体の神経細胞死に至ると我々は過程し、*VPS13A* を始め先の疾患に関与する遺伝子における多型を検索した。*VPS13A*、*HDL2*、*JPH3* のトリプレットリピートにおいては遺伝子変異を認めなかった。*XK* の翻訳領域において変異は認められなかった。*TBP* においては2種類の多型を認めたが、それらにはChAcの臨床症状との相関が認められなかった。*HD* においては、ヘテロ接合性に遺伝子変異を持ちかつChAcの部分症状を認める者は、ヘテロ接合性に遺伝子変異を持つが部分症状を認めるない者に比してトリプレットリピートが短いことが明らかとなった。このことは、*VPS13A* だけでなく他の遺伝子多型がChAc症状に関与している可能性を示唆していると考えられた。

P3-B-094

性同一性障害とXIST遺伝子多型との関連解析

大谷恭平[1]、氏家寛[1]、佐藤俊樹[1,3]、中塚幹也[2]、佐々木愛子[2]、ハオ林[2]、田中有史[1]、岡部伸幸[1]、太田順一郎[4]、松本洋輔[1]、黒田重利[1]

[1]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学、[2]岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室、[3]さとうクリニック、[4]岡山県立岡山病院

脳の性分化と性的行動の分化の古典的な観念として、性ホルモンが性分化や行動発達を直接促進させるよう働くというものがある。しかし、近年の研究は性ホルモンのみが脳の性分化に責任があるというわけではないと示している。性ホルモンの影響を受けていない性交後10.5日の雌マウスにおいて、雄よりも脳で10倍以上の表現を示す遺伝子であり、ヒト死後脳研究においてやはり女性において10倍以上の表現を示す遺伝子、XIST遺伝子に注目した。XIST遺伝子はX染色体不活化に必須であるXIST RNAを産生し、近年男性同性愛者との相関を認めた研究も発表されている。性同一性障害は生物学的性と自己認識との不一致を来す疾患である。原因は解明されていないが、生物学的要因が強いとされ、遺伝的背景の影響も示唆されている。そこで、性同一性患者を身体学的性にそって分類し、身体学的性が男性である例をMTF(male to female)、女性である場合をFTM(female to male)として分類した。NCBIホームページに登録されたXIST遺伝子上と近傍の5つのSNPにおいて、性同一性障害患者、MTF患者74人とFTM患者168人においてそれぞれ健常対照者男性106人、女性169人と比較し、ケースコントロール関連解析を行った。本研究は三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則り、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て行われ、対象者には説明の上、書面で同意を得た。5つのSNPのうち、3つは日本人では多型が見られなかった。残りの2つのSNPにおいて、性同一性障害患者、MTF、FTMそれぞれにおいて有意差はみられなかった。XIST遺伝子の多型そのものが性同一性障害の発症脆弱性に影響する可能性は低いと考えられた。X染色体不活化そのものは関与している可能性があり、引き続き研究を続けていく予定である。

P3-B-095

Association between CYP2D6 polymorphisms and personality trail in Japanese

KUMIKO IWASHIMA[1], Norio Yasui-Furukori[1], Ayako Kaneda[1,2], Manabu Saito[1,3], Taku Nakagami[1,3], Shoko Tsuchimine[1], Sunao Kaneko[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan, [2]Kuroishi-Akebono Hospital, Kuroishi City, Japan, [3]Hirosaki-Aiseikai Hospital, Hirosaki Japan

Polymorphic enzyme CYP2D6 is expressed not only in liver but also in brain, although at low level. CYP2D6 mediates the synthesizing of the neurotransmitters, serotonin and dopamine to some extent. We investigated possible association between genetic polymorphism of CYP2D6 and individual personality trails. Mentally and physically healthy volunteers were recruited (n=342). TCI (Temperament and Character Inventory) and CYP2D6 genotyping were performed in all subjects. We detected mutated alleles (CYP2D6*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, *9, *10AB, *11, *14, *15, *17, *18, *19, *20, *25, *26, *29, *30, *31, *35, *36, *40, *41, *1XN, *2XN, *4XN) that have been identified using Amplichip CYP450 DNA tip. Number of phenotypes, assumed by genotype for UM (ultrarapid metabolizer), EM (extensive metabolizer) and IM (intermediate metabolizer) and PM (poor metabolizer) were 4, 262, 75 and 1, respectively. There were no correlations between scores of Novelty Seeking (NS; F=0.917, ns), Harm Avoidance (HA; F=0.0381, ns) Reward Dependence (RD; F=2.94, ns) or Persistence (P; F=0.436, ns) in TCI and CYP2D6 phenotype. Number of mutated alleles for CYP2D6 did not differ for scores of TCI (NS; F=0.259, ns, HA; F=0.636, ns, RD; F=1.647, ns, P; F=1.034, ns). In sub-item analyses, only RD3 had significant difference both in CYP2D6 phenotype ($F=2.768$, $p<0.05$) and genotype ($F=3.424$, $p<0.05$). This study demonstrated that significant association between CYP2D6 activity and personality trail is unlikely in Japanese.

Association between CYP2C19 polymorphisms and Harm Avoidance in Japanese

NORIO FURUKORI[1], Ayako Kaneda[1,2], Kumiko Iwashima[1], Manabu Saito[1,3], Taku Nakagami[1,3], Shoko Tsuchimine[1], Sunao Kaneko[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan, [2]Kuroishi-Akebono Hospital, Kuroishi City, Japan, [3]Hirosaki-Aiseikai Hospital, Hirosaki, Japan

Polymorphic enzyme CYP2C19 expressed not only in the liver but also in the brain and mediates the biotransformation of 5-hydroxytriptamine (5-HT). We investigated possible association between genetic polymorphism of CYP2C19 and individual personality trails, possibly influenced by neurotransmitters. Mentally and physically healthy Japanese subjects were enrolled in this study (n=352). TCI (Temperament and Character Inventory) and CYP2C19 genotyping were performed in all subjects. We detected mutated alleles for CYP2C19*2 and *3 using Amplichip CYP450 DNA tip. The number of genotypes classified as homozygous extensive metabolizer (EM), heterozygous EM and poor metabolizer were 112, 181 and 59, respectively. Significant difference was found in TCI score in Harm Avoidance (HA; $F=3.138$, $p<0.05$). Post hoc analysis showed that TCI score in Harm Avoidance in homozygous EM was significantly higher than that in heterozygous EM ($p<0.05$) or PM ($p<0.05$). In sub-item analyses, HA3 ($p<0.01$) and HA1 ($p<0.05$) of TCI scores were significantly different among CYP2C19 genotypes. Meanwhile, there were no differences in TCI scores of Novelty Seeking (NS; $F=0.350$, ns), Reward Dependence (RD; $F=1.080$, ns) or Persistence (P; $F=0.786$, ns) between CYP2C19 genotypes. This study demonstrated that a significant association between CYP2C19 activity and HA is present in Japanese.

Differential effect of GRM3 and BDNF genotypes on auditory cortical response to phoneme change

YUKI KAWAKUBO[1], MAMORU TOCHIGI[1], MOTOMU SUGA[1], MASATO KATO[2], MASATO YUMOTO[3], KENJI ITOH[4], TSUKASA SASAKI[1], NOBUMASA KATO[1], KIYOTO KASAI[1]

[1]Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [2]Psychiatry, Metropolitan Bokuto Hospital, Tokyo, Japan, [3]Department of Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan, [4]Department of Speech and Cognitive Neuroscience, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Introduction: Mismatch negativity (MMN) or its magnetic counterpart, magnetic mismatch field (MMF) is an index of preattentive change detection processes or auditory sensory memory. The auditory MMN/MMF has its major generator in the auditory cortex, and is generated through glutamatergic neurotransmission. MMN/MMF in response to phoneme change is thought to be an index of learning-dependent auditory cortical plasticity. We investigated the effect of metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genotypes on phonetic MMF in healthy men. Method: 26 right-handed healthy men (mean: 28.8 yrs) participated in the study. MMF in response to phoneme change (Japanese vowel /a/ versus /o/) was recorded using a 204-channel whole-head MEG. MMF strengths arising from bilateral auditory cortices were identified separately for each hemisphere, as the peak amplitude of the root mean square (RMS) waveforms. GRM3 rs274622 and BDNF Val66Met genotypes were determined for each subject. This study was approved by the ethical committee of the Faculty of Medicine, the University of Tokyo. All participants gave written informed consent. Results: The GRM3 rs274622 C carriers (CC + TC) (N=14) exhibited significant larger RMSs in both hemispheres compared to the TT subjects (N=12). In contrast, the BDNF val/val subjects (N=9) showed a significant greater left-hemispheric predominance than met carriers (val/met+met/met) (N=17). Conclusion: These data suggest that the variations in glutamate receptor and neurotrophic factor genes may have differential effects on activity and plasticity of the auditory cortical function associated with speech sound processing in humans.

P3-B-098

電気けいれんによる神経新生増加はMAP kinaseを介する

児玉匡史、黒田重利

岡山大学・医・精神神経

【目的】 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) がうつ病の発症と抗うつ作用に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。BDNF以降のシグナルカスケードの一つにMitogen-activated protein (MAP) kinase系がある。今回、我々はMAP kinase系のうつ病への関与を検討するため、うつ病治療のひとつである電気けいれん療法の動物モデルを用いた。電気けいれんのラット海馬歯状回での細胞新生に対する効果とMEK阻害薬の前処置の影響を調べた。【方法】8週齢、雄性Sprague Dawley ratを用いた。まず、MEK阻害薬U0126をラット片側海馬歯状回に局所投与することで同側のextracellular signal-regulated kinase (ERK) 1、2の電気けいれんによるリン酸化亢進がほぼ完全に抑制されることを確認した。ラットにU0126あるいは溶媒を一側海馬歯状回局所投与後、電気けいれんあるいは通電無しの疑似処置を与えた。その後、bromodeoxyuridine (BrdU) を投与し、新生細胞DNAをラベルした。4週後、灌流固定し、抗BrdU抗体を用いて免疫染色を行い、新生細胞を定量化した。【結果】溶媒投与けいれん無しでは1858 ± 232 cells/DG、けいれん有りでは3672 ± 446 cells/DGと単回の電気けいれんにより海馬歯状回の新生細胞数は2倍に増加していた。MEK阻害薬の前処置＋けいれんでは2489 ± 184 cells/DGであり、その増加は有意に抑制された。また、対側の海馬歯状回においては電気けいれんにより細胞新生はおよそ4倍に増加していたが、U0126投与による抑制効果は見られなかった。【結論】電気けいれんによる海馬歯状回の新生細胞増加がMAP kinase系を介していることが示された。これにより、電気けいれんの抗うつ効果発現に海馬でのMAP kinase系の活性化が関与していることが予想される。

P3-B-099

mECT後に一過性の熱発を認めた統合失調症の2症例

高橋知久[1]、澤村岳人[2]、雫石正明[2]、澤田正二郎[2]、後藤達彦[2]、森崎善久[1]、野村総一郎[3]

[1]自衛隊東北方面衛生隊、[2]自衛隊仙台病院、[3]防衛医科大学校精神科

mECTの副作用としては記憶障害や頭痛，吐き気などが知られているが，発熱についての報告は少ない。今回我々はmECTから数時間後に出現した39度以上の発熱が短時間で解熱した統合失調症患者2例を経験したので報告する。2症例とも感染症の所見を伴わない発熱を認め自然経過で数時間以内に解熱したことから，mECTによって発熱が誘発された可能性が示唆された。麻酔にはpropofolとsuxamethonium chlorideを使用し，サイン波定電圧治療器を用いて側頭部両側性に100Vの電圧で5秒間通電した。両症例ともmECTから約5時間後に発熱を認め，約12時間後には解熱している。両症例ともmECTの治療効果は認められた。【症例1】25歳の緊張型統合失調症患者。緊張病性昏迷を呈し入院となったがrisperidone内服では反応が得られず，olanzapineの投与で副作用が出現したため，mECTを実施した。1回目のmECTで40度台の発熱が生じたが，速やかに解熱した。2回目を実施したところ再度発熱が出現したため，mECTとの関連を疑い中止した。発熱時はCPK3400，WBC13000と上昇を認めたが数日で正常化している。【症例2】23歳の妄想型統合失調症患者。幻覚妄想状態で入院となった。risperidoneの投与では十分な効果が得られず，olanzapineの投与で副作用が出現したためmECTが導入された。1回目のmECTで39度の発熱を生じたが速やかに解熱した。CPK330，WBC12000と上昇したが数日で正常化し，2回目以降は発熱を認めなかった。【考察】2症例とも術中は平熱であり帰棟後数時間してからの発熱で，臨床所見と経過から悪性高熱は否定的であった。また抗精神病薬の投与開始からも一定期間を経ており，筋強剛・自律神経症状・錐体外路症状を欠くことなどからも悪性症候群の診断基準には入らなかった。本症例の発熱については筋由来とは考えがたく，麻酔に使用した薬剤の影響や通電による神経伝達物質の増強との関連などが考えられ，mECT後の発熱についてさらに知見が得られていくことが望まれる。

P3-B-100

電気けいれん療法が全脳の形態へ及ぼす影響

茂末論理子[1,2]、須藤康彦[1]、石田竜二[1]、織壁里名[3]、高柳陽一郎[1]、山末英典[3]、岡崎祐士[1]、本橋伸高[2]、松下正明[1]

[1]東京都立松沢病院精神科、[2]山梨大学大学院医学工学総合研究部精神神経医学、[3]東京大学大学院医学系研究科臨床神経精神医学

【目的】電気けいれん療法（ECT）は高い有効性が臨床的に報告されているが、その作用機序は十分に解明されていない。近年、動物実験において、電気痙攣刺激により神経新生、細胞増殖、神経栄養因子の発現亢進、遺伝子発現の変化などが起こることが報告されており、ECTの作用機序との関連が示唆されている。これまでの知見は海馬領域に関するものが多いが、同様の変化が前頭皮質をはじめとする広い領域で起こっていることを示唆する報告もなされている。ヒトを対象とした研究ではECTは脳の形態に変化を及ぼさないとされてきたが，これは解像度が数cmレベルと不良で、構造物を測定するための信頼性が不十分であったことによるところが大きかった。今回、我々はECTが全脳に及ぼす影響を検討するため、高解像度MRIを用い、Voxel-Based Morphometryにより形態解析を行なった。【対象と方法】ICD-10の統合失調症圏の診断基準を満たす患者の中でECTの適応となった18名を対象とし、ECTコースの前後でMRIを施行した。対照群は、年齢、両親の社会経済状況尺度を一致させたECTの適応とならなかった18名の統合失調症圏患者および17名の正常被験者とし、ECT群と同様の間隔でMRIを施行した。1mm等方性ボクセルの3次元MRI画像をStatistical Parametric Mapping 5（SPM5）を用いて解析を行なった。【結果】ECT群では前頭葉、側頭葉、島など皮質の広範な領域で灰白質密度の有意な増加を認めた。対照とした統合失調症群と正常被験者群では有意な変化を認めなかった。【結論】統合失調症圏患者を対象としたECT前後における全脳の比較において、皮質の広範な領域で灰白質密度の有意な増加を認めた。ECTの作用機序に関連している可能性が示唆された。

P3-B-101

パルス波電気けいれん療法により口腔内セネストパチーに伴う慢性疼痛が軽快した一例

森川雪子、赤羽晃寿、北澤康久、渡邊由香子、松村謙一、南光進一郎

帝京大学医学部精神神経科

電気けいれん療法（ECT）は、うつ病、躁病、統合失調症において重篤な症状のために速やかで確実な効果を得る必要がある場合や薬物治療抵抗性あるいは薬物忍容性がない場合の治療法として選択されている。その有効性については、とりわけ気分障害において広く認められており、他の精神神経疾患（パーキンソン病、せん妄、強迫性障害、慢性疼痛など）においてもその有効性が検討されている。今回我々は、口腔内セネストパチーに伴う慢性疼痛患者に対し、パルス波電気けいれん療法が有効であった症例を経験したので報告する。また、本症例では、ECT後に認知機能障害（見当識障害、記憶障害）が出現したため、ECTの副作用についても若干の考察を加え報告する。症例は72歳女性。約8年間にわたり、歯牙浮動感、口蓋の違和感、口腔内に塩味が広がる、神経がグルグル回る感じ、舌尖の痛み、喉の痛みなどの口腔内セネストパチーおよび疼痛に苦しみ、種々の抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬による薬物療法を行ったが、口渇、眠気などの副作用により充分量の薬剤を使用できず症状の軽減には至らなかった。そのため、ECT目的に当科入院した。パルス波治療器を使用し症状の著明な改善を認めた（1クール目：計8回、総電気量315ジュール）。しかし、退院後、症状再燃し半年後に再入院となったが、前回同様、パルス波電気けいれん療法にて症状は軽減した（2クール目：計5回、総電気量175ジュール）。以上よりECTは、口腔内セネストパチーに伴う慢性疼痛に有効であると判定された。なお、いずれのクールにおいてもECT後に一過性の見当識障害や記憶障害が出現したが、ECT終了後2週目の脳波を比較すると、総電気量の多い1クール目では基礎律動の徐波化が認められ、総電気量のより少ない2クール目では脳波異常は認められなかった。パルス波治療器は認知機能障害や脳波異常などの副作用が少ないとされているが、本症例ではそれらの副作用が認められ、また総電気量の違いにより認知機能障害の程度や脳波所見に差がある可能性が推測された。

P3-B-102

難治性うつ病におけるECT後のBIS値の変動について

須賀英道[1]、沢口義人[2]、大下顕[1]

[1]京都大学大学院医学研究科　脳病態生理学講座精神医学教室、[2]京都大学大学院工学研究科電気工学専攻複合システム論講座

最近ECT施行時における麻酔深度の指標にBIS（bispectral index）値が用いられているが、通常の麻酔時に比してECT後では覚醒時にも低いことが指摘されている。その中で、難治性うつ病にみられるECT麻酔時のBIS値変動パターンが慢性疼痛症の場合と異なることに着眼し、BIS値の生物学的マーカーの意義を検討した。対象と方法）対象はDSM-IV-TRにて大うつ病とされる患者のうち、薬物治療に抵抗性を示し1年以上うつ状態が遷延した症例(11例)である。年齢は、27歳から75歳、性別は男7：女4である。ECTはパルス波治療器による修正型ECTをカンファレンスで承認された患者につき10回を1クールとして実施しており、今回は研究の趣旨を説明し、患者・家族の双方のインフォームド・コンセントを文書で得た上で、ECT前・後の評価を行い、ECTの有効性を調べた。評価には、HAM-D、SDS、GAF、VAS、MMSEを指標として用いた。BIS値については毎回麻酔前からECT後の覚醒時までを持続測定しているが、今回は初回と最終回のBIS変動値を比較に用いた。さらに、BIS変動における比較として、慢性疼痛症におけるECT例6例（倫理委員会で承認）を対照群に用い比較検定（Wilcoxon）を行った。結果）対照群では、ECT後覚醒時のBIS値は1クール後に初回より84.9→65.9と23.4%低下したが、難治性うつ病では、77.8→76.1とほとんど変化が見られず、これを初回と最終回の差で見ると、対照群では-19.8,95%CI[-36.3,-3.2]、うつ病群では-1.6[-11.6,8.4]と有意差（$p < 0.05$）が見られた。これは、うつ病では初回からBIS値の低下がみられ、うつ状態の改善した最終回にはそれ以上のBIS値低下がみられないことを示し、うつ病に特徴的なBIS変動とも考えられる。このことから、難治性うつ病におけるBIS値の変動を見ていくことがECTの回数規定など何らかの有効性が示唆された。なお当日は、症例数を増やすとともに、うつ病評価尺度との関連性にも言及する予定である。

P3-N-001

Effect of sex difference on neuropeptide levels in rat brain treated with NMDA-R antagonist MK-801

TAKESHI KATO[1], MOMHAMMAD ARIF[1], Md. MAHIUDDIN AHMED[1], TOSHIYUKI CHIKUMA[2]

[1]Natural Science, Graduate School of Integrated Science, Yokohama City University, Yokohama, Japan, [2]Department of Hygienic Chemistry, Showa Pharmaceutical University, Machida, Japan

It is well known that treatment with (+) MK-801, a non-competitive NMDA receptor antagonist, induces a schizophrenia-like animal model. MK-801 treatment shows an acute vacuolization of the pyramidal cells in rat posterial cingulate/ retrosplenial cortex (PC/RSC) within several hours. However, the neurotoxicity mechanism of the MK-801 is not known well. Recently, we have found dose-dependent increases of neuropeptide-degrading enzymes (prolyl oligopeptidase and EP-24.15) and activation of glial cells (GFAP and CD11b-positive cells) after the treatment with MK-801. In the present study we investigated effect of MK-801 treatment on the neuropeptide levels in male and female rat brain PC/RSC. Three day after systemic treatment with 0.5 mg/kg MK-801, the PC/RSC was collected and immunoreactive cholecystokinin (CCK-LI) and somatostatin (SS-LI) levels were measured. We also examined immunohistochemical changes of glial cells in the female rat brain regions. CCK-LI and SS-LI in the female but not in the male PC/RSC decreased 3 day after the treatment with MK-801. In the female rat, MK-801 treatment decreased CCK-LI and SS-LI levels even in the hippocampus but not in the frontal cortex. Glial cells activation were also found in these brain regions. These data suggest that changes of the neuropeptides in female rat brain after the treatment with MK-801 are due to the activation of the glial cells.

P3-N-002

Inhibitory effects of epigallocatechin-3 gallate on the exocytosis in adrenal chromaffin cells.

NOBUYUKI SASAKAWA, NORIE MURAYAMA, ATSUKO OTSUKA, MITSUNORI HAYASHI, KONOSUKE KUMAKURA

Lab.Neurochem.and Neuropharmacol., Life Sci. Insti., Sophia Univ., Tokyo, 102-8554, Japan.

We examined the effects of green tea polyphenolic compounds epigallocatechin-3 gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin-3 gallate (ECG), and epicatechin (EC) on catecholamine (CA) release in cultured adrenal chromaffin cells. EGCG and ECG inhibited acetylcholine (ACh 30μM)-induced CA release in a concentration-dependent manner. Higher concentrations of EGC and EC were required to inhibit the CA release. All of these polyphenolic compounds had no effect on the cell viability. Propyl gallate (100μM) failed to inhibit ACh-induced CA release. To examine the effects of EGCG on the frequency of exocytotic events, we conducted the amperometric analysis of exocytotic events at single cell level. The frequency of exocytotic events evoked by ACh (30μM, 5 min) was decreased. This effect was apparently due to the decrease in the later 4 min period, but not in the initial 1 min. These results suggest that the vesicle recruitment is attenuated by EGCG. The effects of EGCG on the regulatory factors of the vesicle recruitment such as phosphorylation of myosin light chain and the possible existence of EGCG receptor in chromaffin cells will be discussed.

P3-N-003

Characterization of exocytotic events in ventral midbrain dopaminergic neurons.

KONOSUKE KUMAKURA, SATOSHI YAMADA, MIZUKI SEKIGUCHI, NORIE MURAYAMA, NOBUYUKI SASAKAWA

Lab. Neurochem. and Neuropharmacol., Life Sci. Insti., Sophia Univ., Tokyo, 102-8554, Japan.

To clarify the kinetics of small clear vesicle exocytosis, we characterized exocytotic events in dopaminergic neurons. Neurons were enzymatically dissociated from slices of ventral midbrain from newborn rats (first 2 days after birth). The neurons were plated onto glial monolayers and maintained in culture for several weeks. Dopaminergic phenotype was confirmed by the immunocytochemistry of tyrosine hydroxylase. After 2-6 weeks in culture, dopaminergic neurons had cell bodies 20-40μm in diameter, displayed either fusiform or multipolar morphology, and had processes with varicosities of 3-5μm in diameter. Amperometric detection of single exocytotic events with a carbon fiber microelectrode (5μm diameter) was performed. To characterize a single exocytotic event that is detected as a single current spike, the spike parameters (rise time, middle width and area) were analyzed. Exposure of the cells to 90 mM KCl (1000 hps, 30 sec) evoked exocytotic events with distinctive kinetics. The values of rise time and middle width in dopaminergic neurons were approx. 10- and 20-fold less than those observed in cultured adrenal chromaffin cells, suggesting much faster exocytotic events in the neurons than adrenal chromaffin cells. From the detected spikes, we tentatively estimated fusion pore diameter and analyzed of fusion pore kinetics in dopaminergic neuron.

P3-N-004

CRF receptor antagonist attenuates LPS-induced increase of GTP cyclohydrolase I expression.

YOKO KANEKO[1], KEIJI MORI[1], AKIRA NAKASHIMA[1], IKUKO NAGATSU[2], AKIRA OTA[1]

[1]Department of Physiology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan, [2]Department of Anatomy, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

It has been reported that corticotropin-releasing factor (CRF) is involved in the regulation of norepinephrine neuron responses to stress such as an immobilized stress. Furthermore, systemic lipopolysaccharide (LPS) injection upregulates the transcription of the genes encoding *CRF* and *CRF type 1 receptor* in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. We have already reported that an increase in norepinephrine turnover within the murine locus coeruleus is accompanied by septic shock triggered by LPS intraperitoneal injection. We also elucidated that the expression levels of the enzymes involved in the catecholamine biosynthesis were altered by peripheral LPS injection. Collectively, the effects of CRF on the expression levels of the enzymes at murine locus coeruleus were investigated by peripherally injected CP-154,526 (CP-154), a CRF receptor type 1 antagonist. Pretreatment with CP-154 attenuated the increase in expression levels of GTP cyclohydrolase I mRNA due to intraperitoneal LPS injection at 4 h after the injection. However, no effects on the expression level of tyrosine hydroxylase mRNA at the site were observed. Taken together with the fact that LPS injection enhances tetrahydrobiopterin biosynthesis at locus coeruleus, CP-154 may attenuate the increase of NE turnover by way of suppressing the enhanced GCH expression level at the site caused by peripheral LPS injection.

P3-N-005

Neuronal effects of phytoestrogen.

Akiko S Shingo[1], SHOZO KITO[2]

[1]Hyogo Univ. Sch. of Health Sci. Lab of Neurosci., KAKOGAWA JAPAN, [2]JUNSHINKAI-KOUSEI HOSPITAL

We have been working on underlying mechanisms of neuroprotective actions of estrogen and have found that it is largely due to estrogen-induced IGF-1 mRNA expression within the brain tissue.Isoflavones have drawn attention as nature's selective estrogen receptor modulators, though the mechanisms remained to be studied. Wistar strain female rats were divided into 5 groups. (SBE : soybean estradiol) 1)Non-ovariectomized control rats : Rats fed with control diet without phytoestrogen 2)Ovariectomized control rats 3)SBE400 rats : Rats fed with control diet supplemented with SBE440 ppm. 4)SBE150 rats : Rats fed with control diet supplemented with SBE150 ppm. 5)EB-p rats : Rats in which estradiol was continuously administered for 4 weeks by implanting an estradiol pellet.After 4 weeks feeding, working memory tasks were imposed on these rats. Then, they were sacrificed to remove the hippocampus and cerebral cortex. The removed materials were offered for ERE binding experiments by gel shift assay and IGF-1 mRNA quantitation by real time PCR assay.The non-ovariectomized control and SEB400 rats showed excellent abilities in the working memory task. SBE400 rats revealed more learning effects than EB-p rats. Results of SEB150 rats were not significant.All of SBE400, SEB150 and EB-P rats showed increased ERE binding activities when compared to ovariectomized control rats. The increased level of ERE binding was dose-dependent of soybean estrogens. There was no significant difference between SEB400 and EB-p rats. As for the IGF-1 mRNA expression, the results were the same to those of ERE binding activities. From these results, it is concluded that soybean estrogens beneficially affect memory and learning ability and act as a neurotrophic factor similarly to estradiol.

P3-N-006

A novel N-glycan structure containing β1,3-galactose residue in the mouse cerebral cortex

KAZUHIRO IKENAKA[1], TOMOHIRO TORII[1,2,3], AKIHIRO ISHII[1,2], TOSIFUSA TODA[3], YOSHIE TAKAKI[4], SHUICHI TSUJI[4], SEIJI HITOSHI[1,2]

[1]Department of Molecular Physiology, National Institute for Physiological Sciences, Okazaki, Japan, [2]The Graduate Univercity for Advanced Studies, Kanagawa, Japan, [3]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan, [4]Institute of Glyco Technology, Tokai University, Kanagawa, Japan

Oligosaccharides of the glycoproteins expressed on cell surface play an important role in cell-cell interactions in the neural cells. Analyses on the structure of the N-linked sugar chains of a glycoprotein revealed that each tissue has its own specific pattern of N-linked sugar chains.In particular, sialylated N-glycans, negatively charged acidic sugar chains are present at non-reducing terminal of sugar chains, so they may play a significant role in altering the sugar chain function. The sialylated group on proteins and lipids are connected through four kinds of linkages. Among the structures of sialylated glycoconjugates in the brain, 40% of the total N-glycan is the sialylated form. We have been analyzing oligo-sialylated N-linked sugar chains expressed in the mouse cerebral cortex during development, using 3D-HPLC. Recently, resolution of normal-phase HPLC was improved, which allowed us to perform 3D-HPLC analysis of N-linked sugar chains. We showed most of the terminal galactose residues without outer fucosylation on N-linked sugar chains were constantly sialylated in the mouse cerebral cortex during development. Structure of some of the sialylated sugar chain was also determined. In this study, most of the identified acidic oligosaccharides were N-glycans containing an α2,3-sialyl linkage, and a few sialylated N-glycans were composed of non-α2,3sialyl linkage. We found a novel structure of non-α2,3sialylated oligosaccharide attached to non-β1,3-galactose residue, which was increased during development. In addition, we found that the amount of Lewis X on N-linked sugar chains and tri-,tetra-antenary branched sugar chains expressed in the adult mouse cortex were increased compared with fetal and neonatal mouse brain.

P3-N-007

Effects of selective gliotoxins on extracellular D-serine contents in the rat medial frontal cortex

SHIGEHIRO OGATA, Sotaro Kanematsu, Takahisa Fujihira, SUMIKAZU ISHII, Asami Umino, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa

Medical Department, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

To obtain an insight into the mechanisms underlying the extracellular release of an intrinsic co-agonist for the N-methyl-D-aspartate (NMDA) type glutamate receptor, D-serine, in the rat brain, we investigated the effects of selective gliotoxins on the extracellular contents of the D-amino acid in the medial frontal cortex by an in vivo dialysis technique. The 20-min infusion of a eversible gliotoxin, fluorocitrate, into the rat medial frontal cortex at the concentration of 1 mM produced a moderate decrease in the cortical extracellular contents of D-serine while the gliotoxin infusion augmented those of glycine and L-serine. Moreover, the continuous infusion of another gliotoxin, α-aminoadipate, into the cortical portion slightly but significantly reduced the cortical extracellular contents of D-serine without affecting those of glycine and L-serine. Because the previous observations indicated that the cessation of nerve impulse flow failed to decrease the extracellular D-serine release, the present data support the view that a group of glial cells could be involved in a tonic facilitatory control of the extracellular D-serine release in the medial frontal cortex of the rat

P3-N-008

PGE2 produced by late induced COX-2 stimulates hippocampal neuron loss after seizure.

TAKAKO TAKEMIYA[1,2], Michiyo Maehara[3], Kiyoshi Matsumura[4], Hiroko Sugiura[1], Shin Yasuda[1], Kanato Yamagata[1]

[1]Dept. Neurophamaco., Tokyo Metro. Insti. Neurosci., [2]Dept. Physiol., Tokyo Women's Medical Univ., [3]Cent. Clin. Lab., Tokyo Women's Medical Univ., [4]Information Sci. and Technol., Osaka Inst. Technol.

Seizure induces cyclooxygenase-2 (COX-2) production in the hippocampal neuron immediately after seizure until several hours. However, production of prostaglandin E_2 (PGE_2) is increased gradually and peaked at 24 h after kainic acid (KA)-induced seizure in the hippocampus in our study. Then we investigated the localization of hippocampal COX-2 which induced late after KA-microinjection into the hippocampal CA3 region. In addition, we studied the role of hippocampal PGE_2 derived from delayed COX-2 in neuronal loss. Here, we report that KA injection stimulates delayed COX-2 induction in ipsilateral endothelial cells and astrocytes at 24 h when PGE_2 concentration is peaked. Moreover, our results demonstrate that the selective COX-2 inhibitor, NS398, blocks neuronal loss when delayed PGE_2 elevation is inhibited. These findings indicate that delayed PGE_2 production by non-neuronal COX-2 facilitates neuronal death after seizure. Inhibition of COX-2 to an extent similar to PGE_2 elevation after onset of seizure may be useful to prevent neuronal death.

P3-N-009

Learning and memory dysfunction induced by L-dopa chronic treatment and oxidative property of L-dopa

DAISUKE OKATOMI, YORITAKA ONZAWA, YASUHIRO KIMURA, KENJI KIHIRA

Programs for Pharmaceutical Sciences, University of Hiroshima, Hiroshima, Japan

[Introduction] We have already reported that L-dopa chronic administration induced learning and memory dysfunctions in mice. To clarlify the reason of this dysfunction, we examined binding study of muscarinic acethylcholine (mACh) receptor and lipid peroxidation in mouse brain. Furthermore, 6-hydroxydopamine (6-OHDA) formation by L-dopa treatment was also examined. [Method] After L-dopa chronic administration (0, 100, 200, 300mg/kg) to mice, cortex and hippocampus were dissected on ice after decapitation. We measured Bmax value and Kd value based on [^{3}H]-quinuclidinyl benzilate ([^{3}H]-QNB) binding to mACh receptor. Lipid peroxidation was determined by the thiobarbituric acid assay in cortex and hippocampus. For determination of 6-OHDA formation from dopamine in vitro, we used the EDTA-Fe/ascorbate system. And after L-dopa treatment in mouse the generated 6-OHDA in mouse brain was assayed by using HPLC-ECD. [Result] The Kd values showed no significant change in all L-dopa treatment groups compared to control groups. The Bmax value showed a significant decrease in L-dopa 200mg/kg and L-dopa300mg/kg treatment groups in cortex and hippocampus. Significant increases in lipid peroxidation after L-dopa treatment were observed in cortex and hippocampus in L-dopa 300mg/kg treatment groups. 6-OHDA was generated by EDTA-Fe/ascorbate system. By using this system, the screening of antioxidant and 6-OHDA generation in mouse brain are on investigation. [Discussion] L-dopa treatment induced memory and learning dysfunction, and this might be due to decrease in Bmax of acetylcholine receptor. In vitro study, 6-OHDA, a neurotoxin, was generated. It is suggested that L-dopa chronic treatment also induce 6-OHDA generation in mouse brain, which causes learning and memory dysfunction.

P3-N-010

A necdin/MAGE family gene in Dictyostelium discoideum

HIDEO TANIURA, YUKIO YONEDA

Laboratory of Molecular Pharmacology, Kanazawa University Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa, Japan

The necdin and its homologous melanoma antigen (MAGE) gene family have approximately 55 members in the human genome. The MAGE homology domain (MHD) is a 160-170 amino acid motif of shared sequence similarity among MAGE gene family. Two gene family members on chromosome 15q11, necdin and MAGE-L2, are inactivated in human genomic imprinting-associated disease Prader-Willi syndrome (PWS). Necdin-null mice display phenotypes resembling PWS such as postnatal lethality, reduction in specific groups of hypothalamic neurons and impaired neuronal development. The social ameba Dictyostelium discoideum is a unicellular eukaryote and an ideal model organism to investigate developmental regulation. Dictyostelium cells grow vegetatively as individual amebae, and gather with neighboring cells to form aggregates upon starvation. After aggregation, cells differentiate to specific cell types, and culminate into a fruiting body consisting of spores on top of a supporting stalk. We screened the Dictyostelium genome database with MHD sequence of necdin and identified DdMAGE containing a sequence homologous to MHD. DdMAGE mRNA was expressed throughout development but the level of expression was high at 4-8 h after starvation. DdMAGE expressed as a GFP fusion protein was localized to the nuclei. The cells in which GFP-DdMAGE was expressed were arrested at loose aggregate stage upon starvation and little or no expressions of the post-aggregation genes, spiA, and ecmB, were detected, while normal chemotactic responses toward cAMP was observed. When they were mixed with wild-type cells and allowed to develop into chimeric structures, fruiting bodies were formed with stalks. DdMAGE may regulate the cell-type specific differentiation in Dictyostelium discoideum upon starvation.

P3-N-011

Biochemical and cell biological analyses of septins in rat brain

HIDENORI ITO[1], IKUKO IWAMOTO[1], RIKA MORISHITA[1], KOSUKE MIZUTANI[2,3], YOSHINORI NOZAWA[3], TOMIKO ASANO[1], Koh-ichi NAGATA[1]

[1]Department of Molecular Neurobiology, Insitute for Developmental Research, Aichi Human Service Center, Aichi, Japan, [2]Department of Urology, Gifu Graduate School of Medicine, Gifu, Japan, [3]Gifu International Institute of Biotechnology, Gifu, Japan

The septins are members of a conserved family of cytoskeletal GTPases that associate with cellular membrane and the actin and microtubule cytoskeletons. Thirteen septin genes have so far been identified in mammalian cells. However, physiological functions of septins in mammalian neuronal cells are not fully elucidated. We analyzed the expression pattern of septins by western blot analysis using specific antibodies and found that Sept6, Sept7, Sept8, Sept9 and Sept11 are expressed in a distinct manner in rat various tissues. Among the septins tested, Sept6, Sept7 and Sept8 were preferentially expressed in brain tissues such as cerebrum, hippocampus and cerebellum. Next we estimated the developmental change of the expression of various septins in rat brain and found that the amount of Sept8 was dramatically increased during postnatal development. Immunofluorescence studies revealed that Sept8 is well co-localized with a presynaptic marker, synaptophysin, in matured primary rat hippocampal neurons. Biochemical and immunoprecipitation analyses revealed that Sept8 interacts with Sept7 and Sept2. Sept8 formed distinct and characteristic filament structures when transiently expressed with Sept7 or Sept2 in COS7 cells, indicating the possible role of Sept8 in synapse functions in a harmonized manner with Sept2 and Sept7. We are now trying to perform overexpression and knock down for Sept8 in the hippocampal neurons to clarify its role in the synapse formation.

P3-N-012

Royal jelly enhances neuronal differentiation of cultured neural stem cells

NORIKO HATTORI[1,2], YOKO ARAKI[2], TAKASHI SAKAMOTO[2], SATOSHI MISHIMA[2], HIROSHI NOMOTO[1], SHOEI FURUKAWA[1]

[1]Laboratory of Molecular Biology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan, [2]Api Co. Ltd., R&D, Gifu, Japan

Royal jelly (RJ), which is fed to the queen honeybees, is thought to play important nutritional roles in the queen, and it has been reported to have a variety of biological activities toward various types of cells of animal models. We have already reported the neurotrophic effects of RJ toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. Namely RJ induced neurite-formation, inhibited cell growth, and facilitated neurofilament M expression, which suggests that RJ induces neuronal differentiation of PC12 cells. In the present study, we examined the effect of RJ and its components on neural stem cells (NSCs) cultured from 15-day-old rat embryos. There are few reports about the effects of RJ on NSCs so far. Cells grown in neurospheres were dissociated and plated on culture vessels coated with poly-L-ornithine, and cultured for another 2 days in the presence of FGF-2. Then, cells were cultured for several days with or without RJ or its components in the absence of FGF-2. RT-PCR, immunoblot and immunohistochemical analyses were used to estimate the effects of the treatment. RJ treatment decreased nestin-positive cells, suggesting that differentiation of the cells is enhanced. 10-Hydroxy 2-decenoic acid, an unique component of RJ, increased Tuj1-positive cells, indicating enhancement of neuronal differentiation, and adenosine monophosphate N1-oxide, an another unique component of RJ that we have recently found, increased GFAP-positive cells, indicating facilitation of astroglial differentiation. These results suggest that RJ might influence on both neuronal and glial differentiation through its particular components, and could be a promising candidate for therapeutic food to activate and differentiate endogenous NSCs present in the adult brain.

P3-N-013

Olig2+ progenitors differentiate to astrocyte and involve in glia scar formation in the adult cortex

KOUKO TATSUMI[1], Hirohide Takebayashi[2], Takayuki Manabe[1], Kazuhiro Ikenaka[2], Akio Wanaka[1]

[1]Dept. anatomy, Nara Med. Univ., Kashihara, Nara, , [2]Division of Neurobiology and Bioinformatics, NIPS, NINS, Okazaki, Aichi, Japan

Our previous study with double labeling of BrdU and cell lineage markers suggested that a number of astrocytes were differentiated from resident oligodendrocyte progenitor (OPCs)-like cells in the injured adult brain (Neurochem.Int. vol.46, 2005). And we found out that these OPCs expressed NG2-proteoglycan and Olig2 (bHLH transcription) at early phase after injury. To directly trace the lineages of these OPCs, we employed double transgenic mice that express tamoxifen-sensitive CreER under the control of the Olig2 promoter together with ROSA-GFP reporter. The GFP positive cells were detected around the injured region, and the almost all of these cells co-expressed GFAP at late phase after injury. Furthermore, we confirmed that the morphological characteristics of these cells were those of the astrocyte by immunoelectron microscopy. Our results clarified that dormant OPCs in vivo differentiate into astrocytes in the injured adult brain, and suggested strongly that these cells may participate in glia scar formation after brain injury.

P3-N-014

Nicotine inhibits neurogenesis and plasticity in the hippocampus

SHOZO KITO[1], AKIKO SHINGO[2]

[1]JUNSHINKAI-KOUSEI HOSPITAL KAKOGAWA, JAPAN, [2]HYOGO UNIVERSITY SCHOOL OF HEALTH SCIENCES, KAKOGAWA JAPAN

Most CNS neurons are finally differentiated and are not replaced after cell death. Nevertheless, it has been established that neural progenitor cells generate new neurons throughout life in the dentate gyrus of the hippocampus or subventricular zone in several species of mammals including humans. It has been known that neurogenetic activity in the hippocampus or subventricular zone is deeply associated with the repair mechanism for the injured brain as well as prognosis of various neurodegenerating diseases. Nicotine acts protectively on mature neuronal cells and clinically, nicotine administration brings therapeutically beneficial effects in cases of neurological disorders such as Alzheimer's disease and Parkinsonism.In our previous studies, we showed a part of nicotine's beneficial effects on hippocampal and cortical neurons was due to increased IGF-1 mRNA expressions. Nevertheless, the situation may be somewhat different as far as nicotine's effects on the neuronal progenitor cell, which is still on the way of differentiation are concerned. To clarify this problem, nicotine was intraperitoneally injected into 4 week-old Wistar strain rats in several doses followed by successive injections of BrdU for the next 4 days. Then rats were sacrificed and vertical sections of the hippocampus formation were offered for double immunohistochemical staining of BrdU/PSA-NCAM, BrdU/NeuN or BrdU/GFAP. As the results, number of both BrdU(+)/PSA/NCAM(+) cells and BrdU(+)/NeuN(+) cells were much decreased nicotine-dose dependently. On the other had, as much as 1mg/kg was needed for nicotine to exert its effect on the number of BrdU(+)/GFAP(+)cells. These results reveal that nicotine inhibits neurogenesis and plasticity in the hippocampus of adult rats.

P3-N-015

The effect of Notch signaling activation on the EGF-responsive cells in developing mouse cerebellum

KENICHI SEKIMOTO[1], TAKAYUKI OKANO-UCHIDA[1], MASASHI KURACHI[1], TATSUYA ISO[2], MASAHIKO KURABAYASHI[2], SHIGERU SAITO[3], FUMIO GOTO[3], YASUKI ISHIZAKI[1]

[1]Molecular & Cellular Neurobiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan, [2]Medicine & Biological Science, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan, [3]Anesthesiology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japan

We had found glial fibrillary acidic protein (GFAP)-weakly-positive cells that proliferate vigorously in response to epidermal growth factor (EGF) in developing mouse cerebellum. In the presence of EGF, these cells express nestin, a marker for neural stem cells. We had also found that these cells differentiate into GFAP-strongly-positive, nestin-negative astrocytes in response to ciliary neurotrophic factor (CNTF). In this study, we examined the effect of activation of Notch signaling on this astrocyte differentiation of these cells induced by CNTF. Notch signaling plays various key roles in cell fate determination during CNS development. In the developing CNS, it is generally accepted that Notch signaling preserves progenitor pools and inhibits neurogenesis and oligodendroglial differentiation. On the other hand, it has been postulated that Notch instructively drives astrocyte differentiation of glial progenitors. Here we report that activation of Notch signaling by the over-expression of Notch intracellular domain (NICD) within the EGF-responsive cells inhibits stronger expression of GFAP induced by CNTF in these cells. When NICD is over-expressed, these cells maintain nestin expression even in the presence of CNTF. These findings suggest that persistent activation of Notch signaling in these cells inhibits their astrocyte differentiation induced by CNTF.

P3-N-016

Lineage analysis of Olig2-expressing cells in the mouse caudal brainstem

KAZUYO IKEDA[1,2], KATSUHIKO ONO[1], HIROHIDE TAKEBAYASHI[1], SHIGEKI KURIYAMA[2], KAZUHIRO IKENAKA[1]

[1]Division of Neurology and Bioinfomatics, National Institute for Physiological Sciences, Aichi, Japan, [2]The Third Department of Internal Medicine, University of Kagawa, Kagawa, Japan

Olig2 is a bHLH transcription factor, essential for motoneuron and oligodendrocyte development in the embryonic spinal cord. Recent study on the lineage analysis demonstrated that not only motoneurons and oligodendrocytes, but also astrocytes and ependymal cells were generated from Olig2+ cells in the ventral ventricular spinal cord. However, differentiation of Olig2-expressing cells in the brainstem is largely unknown. To answer this question, we performed linage-tracing experiments using a tamoxifen-inducible Cre-loxP system. Olig2-CreER knock-in mice were mated with reporter mice, and tamoxifen was injected at embryonic day (E) 9.5, E12.5 or E14.5. Then, we examined fates of Olig2 lineage cells in the adult caudal brainstem. Majority of Olig2 lineage cells gave rise to oligodendrocytes through all the stages at which recombination was induced. Neurons were generated only when induced at E9.5. Thereafter, generation of neuronal Olig2 lineage cells rapidly decreased as fetus developed. By contrast, rate of astroglial generation gradually increased in later stages. We next analyzed what kinds of neurons were derived from Olig2-expressing cells. Cholinergic neurons in the somatic motor and brachiomotor nuclei were generated. In addition, Olig2 expressing cells also differentiate into a small number of GABAergic and serotonergic neurons. These results demonstrated that Olig2 lineage cells differentiate into neurons and glial cells in a stage-specific manner. Olig2+ cells may have a potential to differentiate into several types of neuronal cells.

P3-N-017

Expression and function of *Drosophila* MAGE in the nervous system

ISAO NISHIMURA, JUNYA SAKODA, KAZUAKI YOSHIKAWA

Lab. of Regulation of Neuronal Development, Institute for Protein Research, Osaka University

Necdin is a mitotic suppressor expressed predominantly in postmitotic neurons and implicated in their survival and differentiation. Necdin is a member of MAGE family proteins, all of which contain a large homology domain. Although more than 30 members of human MAGE family have been identified, *Drosophila melanogaster* has only a single MAGE (dMAGE). We have previously found that dMAGE is expressed in postmitotic neurons and their precursor neuroblasts and ganglion mother cells (GMCs) derived from postembryonic neurogenesis. In the adult brain, dMAGE is highly expressed in neurons including mushroom body (MB) neurons and photoreceptors. In this study, we analyzed physiological roles of dMAGE in *Drosophila* development. The transgenic flies were generated to induce the RNA interference against dMAGE or the overexpression of dMAGE. The GAL4/UAS system was adopted to introduce the transgenes in a cell-type specific manner. Reduction of dMAGE expression in adult MB neurons induced vacuolar degeneration with characteristics of apoptosis. On the other hand, when dMAGE was downregulated in neuroblasts and GMCs, the numbers of GMCs and neurons were increased in the pupal MBs. Furthermore, overexpression of dMAGE and necdin in the pupal and adult MBs impaired the differentiation of MB neurons. These findings together suggest that dMAGE is involved in the cell cycle regulation in proliferative neural precursors during postembryonic neurogenesis, whereas it is indispensable for the differentiation and survival of postmitotic neurons, indicating conserved functions in invertebrates and vertebrates.

P3-N-018

Expression pattern of IGFBPL-1 in the developing mouse cerebral cortex

YUKO GONDA[1], Hitoshi Sakurai[1], Hidenori Tabata[1], Itsuki Ajioka[1], Kazunori Nakajima[1,2]

[1]Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Department of Molecular Neurobiology, Institute of DNA Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

During the development of the cerebral cortex, most of the newborn neurons migrate radially from the ventricular zone toward the brain surface. The late-born neurons migrate past the early-born neurons and thus form 6 neuronal layers ultimately following the inside-out pattern of cortical plate development. To explore the cell and molecular mechanisms that control the process of cortical development, we have searched for the ventricular zone (VZ)-enriched secretory or transmembrane molecules (S/TMs) whose expression was regulated developmentally in the mouse cerebral cortex using DNA chip analysis and physicochemical algorithms. Consequently, we found 24 early-stage-specific and 27 late-stage-specific S/TMs (Ajioka, I, Maeda, T., and Nakajima, K., Eur. J. Neurosci., 2006). One of the early-stage specific S/TMs was insulin-like growth factor binding protein-like 1 (IGFBPL-1). Although the role of IGFBPL-1 in brain development is not known, it is known that IGFBPs regulate the biological activities of the Insulin-like growth factor (IGF), which stimulates differentiation and proliferation in both embryonic and adult development. Therefore, to explore the role of IGFBPL-1 in cerebral cortical development, we have investigated the expression pattern of IGFBPL-1 mRNA by in situ hybridization in this study.

P3-N-019

Comprehensive characterization of mouse neural stem cells differentiated from ES cells into neurons.

RYOSUKE TATSUNO[1], Masahiro Otsu[2], Tomoaki Sai[2,3], Kuniko Akama[1], Megumi Nakamura[4], Tosifusa Toda[4], Takashi Nakayama[5], Nobuo Inoue[2]

[1]Graduate School of Science Technology, Chiba University, Chiba, Japan, [2]Laboratory of Regenerative Neurosciences, Tokyo Metropolitan University, Faculty of Health Sciences, Tokyo, Japan, [3]Department of Orthopaedic Surgery, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, [4]Proteomics Collaboration Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan, [5]Department of Biochemistry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

Neural stem cells are capable of proliferation and differentiation into neurons and glial cells. With use of their property, replacement of lost neurons by their transplantation constitutes a promising new approach to treatment of progressive neurodegenerative disease. We examined the expression levels of proteins during *in vitro* differentiation of mouse embryonic stem (ES) cells into neurons via neural stem cells. The neural cells were produced from ES cells by Neural Stem Sphere (NSS) method. The NSS with a periphery of neural stem cells is formed from a colony of ES cells by culture in astrocyte-conditioned medium (ACM) under free-floating conditions. Culturing the NSSs on an adhesive substrate with FGF-2 promoted migration of the neural stem cells onto the substrate. The neural stem cells were harvested, expanded, and differentiated exclusively into neurons. Lysates of the cells in each stage were subjected to two-dimensional gel electrophoresis, and proteins showing the changes in their expression levels were detected. These proteins were further investigated by peptide mass fingerprinting. We identified vimentin, creatine kinase, and some proteins with unknown biological functions and/or no annotation in the database, which were up-regulated in neural stem cells, and down-regulated in ES cells and neuron. Furthermore mRNA levels of the identified proteins were analyzed by real-time RT-PCR. These results suggest that ES cells are reorganized upon their differentiation into neural cells via neural stem cells.

P3-N-020

In vivo neuroprotective effect of pigment epithelium-derived factor (PEDF)

TOMOMI SANAGI[1,2,3], TAKESHI YABE[1,2,3,4], HARUKI YAMADA[1,2,3,4]

[1]Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan, [2]Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, Tokyo, Japan, [3]21st COE program, [4]Oriental Medicine Research Center, The Kitasato Institute, Tokyo, Japan

Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is a potent and broadly acting neurotrophic factor that protects various types of cultured neurons against glutamate excitotoxicity and induced-apoptosis. However the *in vivo* neuroprotective effect of PEDF in the central nervous system (CNS) has not yet been fully addressed. To investigate whether PEDF acts as a neurotrophic factor *in vivo*, we analyzed the effects of adenovirus-mediated transfer of PEDF gene in the model rats of Huntington's disease (HD) and brain ischemia. Adenoviruses encoding PEDF (Ad.PEDF) or beta-galactosidase (Ad.LacZ) were stereotaxically injected into the striatum of rats. One week after treatment, the rats were unilaterally lesioned through the intrastriatal injection of 100 nmol of quinolinic acid (QA). One day or 1 week after the injection of QA, the rat brains were subjected to immunohistochemical analysis. Ad.PEDF pretreatment significantly increased NeuN-, DARPP-32-, and ChAT-positive neurons in the striatum compared to control. Transient focal cerebral ischemia (70 min) was induced by middle cerebral artery occlusion (MCAO), and infarct volume was measured by 2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining. Infarct volume of the Ad.PEDF-injected group at 1 day after the transient MCAO was significantly smaller than that of Ad.LacZ-injected group. Present results are a first observation of the *in vivo* neuroprotective effect of PEDF in the CNS. Although further studies are required to elucidate the manner by which PEDF mediates this protection, this work suggests that gene transfer of PEDF may be broadly applicable to modulate neuronal death in the CNS and be helpful to design new therapeutic strategies for neurodegenerative disorders.

P3-N-021

Neuroprotective effect of Sonic hedgehog upregulated in Schwann cells following sciatic nerve injury

MANABU HASHIMOTO, CHIHIRO AKAZAWA, SHINICHI KOHSAKA

Department of Neurochemistry, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

Neurotrophic factors including brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) have been considered to regulate development, growth, survival, and maintain the function of the nervous system. Our previous studies demonstrated that the sonic hedgehog (Shh) expression was up-regulated in motor neurons after facial nerve axotomy, and Shh may promote survival of injured motor neurons. However, the mechanism of its neuroprotective effects has not been elucidated. In this study, rat sciatic nerves were crushed at the distal obturator tendon using forceps and we found that the Shh expression was also up-regulated in Schwann cells adjacent to the injury. To investigate the functional role of Shh, cyclopamine, Shh signaling inhibitor, was continuously administered to the injured site using osmotic minipumps, while the vehicle was administered as a control. The sciatic nerve stumps adjacent to the injured site were collected at various times after injury. The RT-PCR analysis revealed the up-regulation of Shh transcripts followed by that of BDNF transcripts. The continuous administration of cyclopamine for 1 week inhibited the increase of BDNF transcripts and deteriorated the survival of motor neurons in lumbar spinal cord. These findings imply that the up-regulated expression of Shh in Schwann cells may function as a neuroprotective role on injured motor neurons through the induction of neurotrophic factors.

P3-N-022

Mechanism of the protective action of 4-methylcatechol on cultured neural stem cells

TOMOMI URANO[1], YOSHIKO FURUKAWA[2], SHOEI FURUKAWA[1]

[1]Laboratory of Molecular Biology, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan, [2]Laboratory of Pharmaceutical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University, Ehime, Japan

We have already reported that 4-methylcatechol (4MC) has various favorable effects on the nervous systems such as 1) stimulation of neurotrophic factor synthesis in vitro and in vivo; 2) protection against and recovery from experimental diabetic neuropathy; 3) maintenance of survival of cultured cortical neurons. Furthermore, we have also demonstrated that 4MC can support survival of neural stem cells (NSCs), progenitor cells capable of both self-renewal and multipotency of differentiation into neurons, astrocytes and oligodendrocytes, without changing their differentiation fate. In the present study, we focused on the neuroprotective mechanism(s) of 4MC on NSCs.NSCs were cultured from brains of 15-day-old rat embryos. RT-PCR analysis showed that 4MC-treatment markedly enhanced the expression of mRNAs of heme oxigenase-1 (HO-1) and adrenomedullin (AM). Survival assay also showed that pretreatment with 4MC played a role for prevention against the cell death induced by exposure to H_2O_2 on the NSCs. The increase of HO-1 protein expression was well correlated with the suppression of the apoptotic-like cell death. Therefore, 4MC was thought to be protective against oxidative stress via actions of HO-1 induced by 4MC itself. As AM is known as a peptide hormone with various activities including some nouroprotective actions on central nervous system(CNS), AM is likely to be also involved in action mechanisms of 4MC. These findings may imply a merit of 4MC as a therapeutic drug that facilitates survival of NSCs when the cells generate neurons after injury in the adult CNS.

P3-N-023

Regulation of microglia-producible neurotrophic factors by neuronal stimulus

KAZUYUKI NAKAJIMA[1,2], SHYUICHI MAEDA[1], YOKO TOHYAMA[1], SHINICHI KOHSAKA[2], TADASHI KURIHARA[1]

[1]Dept. of Bioinformatics, Soka University, Tokyo, Japan, [2]National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan

Rat facial nerve transection leads to microglial activation in the axotomized facial nucleus suggesting that neuronal stimulus triggers the activation of microglia. The neuronal stimulation was here characterized in terms of the properties of microglia mainly from the standpoint of neuroprotective actions. Neurons were prepared from the brains of 16-days rat embryo, and the neuronal conditioned medium (NCM) was used as the neuronal stimulus. The addition of NCM into microglial culture resulted in the induction of nerve growth factor (NGF) and the increase of neurotrophin (NT)-4/5, but resulted in no effect on the production of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in microglial conditioned medium (MCM) increased significantly by the addition of NCM. The NCM also enhanced the production of basic fibroblast growth factor (bFGF) in microglial culture. Furthermore, the application of NCM into microglial culture promoted the uptake of excitatory neurotoxin ^{14}C-glutamic acid. Taken together, NCM was found to enhance the production of two neurotrophins (NGF and NT-4/5), TGFβ1, GDNF and bFGF in microglia, and promote the activity of microglia to uptake glutamic acid, suggesting that neuronal stimulus changes microglia into more neuroprotective cells.

P3-N-024

Neonatal Exposure to EGF Receptor Ligands Commonly Produce Later behavioral Impairments in Mice.

NORIKO TSUDA[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], TOSHI KOMURASAKI[3], MAKOTO YOSHIMOTO[3], HIROYUKI NAWA[1,2]

[1]Department of Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan , [2]Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan , [3]Molecular Biology Laboratory, Medical Research Laboratories, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama, Japan

Epidermal growth factor (EGF) and its homologues regulate survival and differentiation of neural cells, including GABAergic and dopaminergic neurons. EGF levels and its receptor (ErbB1) signals are altered in the brain of schizophrenia patients. In previous study, we reported EGF-treated mouse neonates resulted in schizophrenia-like cognitive/behavioral changes at the adult stage. Here we examined whether other ErbB1 ligands, transforming growth factor (TGF)-alpha and epiregulin, mimic the EGF-trigged behavioral changes. We administered TGF-alpha and epiregulin (both 1μg/g weight s.c.) to neonatal mice daily. At their adult stage, we measured various behavioral scores such as locomotor activity, acoustic startle response, prepulse inhibition and context fear learning. The neonatal TGF-alpha and epiregulin treatments both elevated startle responses and reduced prepulse inhibition without affecting gross learning ability. These results suggest that all circulating ErbB1 ligands act on immature brain cells from the periphery and similarly influence later behavioral traits and, thus, are implicated in schizophrenia etiology or pathology.

P3-N-025

Implications of TROY for neurogenesis in the adult subventricular zone

TOMOKO HISAOKA[1], YOSHIHIRO MORIKAWA[1], TADASUKE KOMORI[1], TOSHIO KITAMURA[2], EMIKO SENBA[1]

[1]Anatomy and Neurobiology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan, [2]Division of Cellular Therapy, Advanced Clinical Research Center, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

In the adult nervous system, the subventricular zone (SVZ) contains multipotent neural stem cells, which are thought to be a subset of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive type B cells and epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive type C cells. These neural stem cells generate β-tubulin (TuJ1)-positive neuronal precursors (type A cells) that migrate to the olfactory bulb where they differentiate into interneurons. TROY is a member of the tumor necrosis factor receptor superfamily, and our previous report showed that TROY is expressed in neuroepithelial cells, radial glial cells, and astrocyte lineage cells, but not in neuronal lineage cells throughout embryonic and postnatal periods. In the present study, we characterized TROY-expressing cells in the adult SVZ. Double-immunofluorescent staining revealed that TROY was expressed in a subset of GFAP-positive cells and EGFR-positive cells, but not in TuJ1-positive cells. Immunoelectron microscopy for TROY confirmed the expression of TROY in type B cells and type C cells, but not in type A cells. In addition, TROY was expressed in astrocytes of the forebrain, whereas olfactory bulb interneurons did not express TROY. Thus, the expression of TROY is observed in uncommitted cells and glial lineage cells, and absent in cells committed to neuronal lineages. Interestingly, the overexpression of TROY in PC12 cells strongly inhibited NGF-induced neurite outgrowth and down-regulated some markers of differentiated neurons, such as neurofilament 150 kD and TuJ1. These findings suggest that TROY may be involved in creating a gliogenic niche for uncommitted cells by inhibiting neuronal differentiation in the adult SVZ.

P3-N-026

Neuronal injury by NMDA induces MCP-1 production via astrocytic ERK activation in the slice culture

TAKAHIRO KATAYAMA, EMI SAKAGUCHI, HIROYUKI UCHIDA, SHINYA HOSAKA, MOMOKO ABE, MASABUMI MINAMI

Department of Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, CCL2) is a well-characterized CC chemokine implicated in the pathophysiology of various brain injuries such as cerebral ischemia, multiple sclerosis and traumatic brain injury. Using organotypic cortico-striatal slice cultures, we previously demonstrated that NMDA treatment (50 μM, 3h), which led to severe neuronal damages, induced MCP-1 production mainly in astrocytes. In this study, we examined the involvement of MAP kinase cascades in NMDA-induced MCP-1 production in the cortico-striatal slice culture. Slice cultures were prepared from postnatal day 2-3 Wistar rats and cultured for 10-11 days. Neuronal injury was assessed by propidium iodide staining. All of the MAP kinase inhibitors used in this study had no effects on NMDA-evoked neuronal injury. NMDA-induced MCP-1 production was significantly inhibited by MEK inhibitor U0126 and JNK inhibitor SP600125, while p38 MAP kinase inhibitor SB203580 did not have any inhibitory effects. Transient ERK phosphorylation was observed in neurons early after NMDA-treatment, and then the persistent phosphorylation was observed in astrocytes from 30 min after the beginning of NMDA treatment. The effects of delayed application of U0126 on MCP-1 production was investigated to find that the application of U0126 even at 3h after the end of NMDA treatment, significantly suppressed MCP-1 production. These results suggest that NMDA-evoked neuronal injury induces MCP-1 production via the persistent activation of a MEK-ERK cascade in astrocytes.

P3-N-027

Roles of p38 MAP kinase in developing mouse brain

MAKOTO HAMANOUE, KENICHIRO SATO, KEN TAKAMATSU

Department of Physiology, School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

p38 Mitogen-activated protein kinase (p38) is one of the MAP kinase families, and supposed to play significant roles in cell survival of adult oligodendrocytes or neurons. In developing mouse brain, however, the localizations and roles of p38 remain still unknown. In this study, we performed Western blot analysis and immunohistochemical analysis of developing mouse brain using antibody against p38. p38 was preferentially expressed in the brain from embryonic 11th day (E11) to E18 rather than that from postnatal 8 weeks. In the E14 brain, most of the p38 positive cells were located in the cerebral cortex and were positive for doublecortin, but not for nestin and beta III tubulin. To ascertain the roles of p38 on doublecortin positive neural progenitor cells, we treated the cultured E14 cells with a selective chemical inhibitor for p38 (SB203580), and determined the number of neural progenitor cells. The inhibitor specifically enhanced the number of neural progenitors, suggesting that p38 could involve in the proliferation and/or survival of neural progenitor cells in developing mouse brain.

P3-N-028

Interleukine-31 receptor A is coexpressed with oncostatin M receptor β in the dorsal root ganglia

YOSHIHIRO MORIKAWA, TAKAYOSHI BANDO, TADASUKE KOMORI, EMIKO SENBA

Department of Anatomy & Neurobiology, Wakayama Medical University

Interleukin-31 receptor A (IL-31RA) is a newly identified member of the family of type I cytokine receptor, which is related to gp130, the common receptor of the interleukin (IL)-6 family cytokines. Recent studies have shown that IL-31RA, together with β subunit of oncostatin M receptor (OSMRβ), forms a functional receptor complex for IL-31. However, little is known about target cells of IL-31 because expression of IL-31RA has not been investigated. In our previous reports, we have demonstrated that OSMRβ was expressed in a subset of small-sized nociceptive neurons of adult dorsal root ganglia (DRGs). In the present study, we investigated IL-31RA expression in the adult and developing DRGs. From northern blot analysis and in situ hybridization histochemistry, IL-31RA mRNA was expressed in the adult DRGs. In the reverse-transcriptase polymerase chain reaction, IL-31RA mRNA was detected in the DRGs and trigeminal ganglia, while no expression of IL-31RA mRNA was observed in the central nervous system. Double immunofluorescence staining revealed that IL-31RA was expressed in a specific subset of small-sized neurons, all of which coexpressed OSMRβ. In addition, expression of IL-31 RA was detected in afferent fibers in the spinal cord and the dermis of skin. We also found that the developmental expression pattern of IL-31RA was different from that of OSMRβ. IL-31RA is closely related to gp130 because they are considered to develop by gene duplication event. Previously, we have shown that OSMRβ-expressing neurons decrease, but do not disappear in oncostatin M (OSM)-deficient mice. Thus, it is considered the possibilities that IL-31 has redundant functions with OSM in the development of OSMRβ-expressing neurons.

P3-N-029

The Influences of Excess Neuregulin-1 Signaling to Mouse Cognitive and Behavioral Functions

TAISUKE KATO[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], KAZUAKI ARAKI[1], NOBUYUKI TAKEI[1], MIWAKO OZAKI[3], HIROYUKI NAWA[1]

[1]Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, [2]Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan, [3]Consolidated Research Institute for Advanced Science and Medical Care, Waseda University, Tokyo, Japan

Neuregulin-1 (NRG1) is identified as a susceptibility gene for schizophrenia in Iceland, and knockout studies indicate the deficiency of NRG1 signaling affects the onset of schizophrenia. In the present study, we examined the actions of exogenous Ig-NRGβ1 protein on mouse brain development as well as on cognitive and behavioral consequences. We produced and purified mouse Ig-NRGβ1 protein (MW; 25453) using the bacterial recombinant expression system. Recombinant Ig-NRGβ1 (1mg/kg) was subcutaneously administered to neonatal mice and behavioral tests were performed at the adult stage. The Ig-NRGβ1 -treated mice showed normal response in the fear-conditioning test with tone cue, but were impaired in its latent paradigm. Prepulse inhibition (PPI) was tended to be lowered in these mice. To confirm the result obtained with Ig-NRGβ1 administration, the transgenic (Tg) mice over-expressing NRGβ1 was analyzed similarly. The NRGβ1-Tg mice displayed disrupted PPI significantly, indicating the biological link between NRG1 and sensory motor gating functions. The results from Ig-NRGβ1 injection and NRGβ1 transgene suggest that not only the reduction of NRG1 signaling but also its up-regulation disrupts various cognitive and behavioral development and both directions of NRG1 regulation are implicated in schizophrenia.

P3-N-030

Striatal infusion of EGF promotes proliferation of neural stem cells and affects behavioral traits.

ERI NARITA[1], MAKOTO MIZUNO[1,2], TAKEYOSHI EDA[1], AKIYOSHI KAKITA[3], HIROYUKI NAWA[1,2]

[1]Dept. of Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan, [2]Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan, [3]Brain Disease Resource Center, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan

There are epidermal growth factor (EGF) and ErbB1 receptor abnormalities in brain tissues and blood of schizophrenic patients. Striatal infusion of EGF into adult rats resulted in abnormal cognitive behaviors as well as dramatic cell proliferation in the lateral ventricular wall. The behavioral abnormalities included a decrease in prepulse inhibition and abnormal latent learning, which are consistent with the animal model of schizophrenia. In particular, large protrusions were observed in the contralateral ventricular wall to the infusion site. The proliferating cells marked with BrdU were positive for nestin, and differentiated into GFAP-positive or NeuN-positive cells. Currently, we are examining the direct contribution of neural stem cell proliferation to the behavioral abnormalities by irradiating the EGF-infused rats with gamma-ray that inhibits neural stem cells proliferation.

P3-N-031

BDNF-dependent regulation of survival and/or proliferation of cortical neural stem/progenitor cells

Hidefumi Fukumitsu, Mika Sakai, Shoei Furukawa

Department of Pharmacy, Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan

Cellular diversity in the mammalian central nervous system is generated from proliferating neural precursor cells (NP), including multi-potential and self-renewal neural stem cells (NSCs) and more potential-restricted neural progenitor cells (NPCs). We observed that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increased number of neurons generated from NPs after withdrawal of a mitogen for NPs, fibroblast growth factor (FGF)-2. It is possible that BDNF would promote differentiation from NSCs to NPCs. However, it is difficult to confirm this directly because of a lack of markers to discriminate both. Therefore, we conducted following experiments to clarify this issue. NPs were isolated from mouse cerebral cortex of 14-day-old embryos, and cultured in the medium containing FGF-2 (10 ng/ml) and/or BDNF (100 ng/ml) with a passage every 3-4 day. The cells were characterized their proliferation rate by incorporation of 5-bromodeoxy uridine (BrdU), identified the cell type immunohistochemically, and determined survival rate by DNA intercalaters. Results demonstrated that the cells maintained for 4 days in the medium containing both FGF-2 and BDNF (F/B cells) were altered differently from the cells cultured with FGF-2 alone (F cells) in following points, 1) cell cycle length was longer in the F/B cells than F cells, 2) survival of F/B cells was much more BDNF-dependent than that of F cells, 3) more abundant number of neurons were generated from F/B cells that F cells under the differentiation conditions. These results demonstrate that F/B cells have lower proliferation and higher neuronal differentiation activity that resemble to the characters of NPCs, suggesting that BDNF increase NPCs differentiated from NSCs that provide more neurons after differentiation.

P3-N-032

Role of $GABA_A$ receptors in the mediodorsal thalamus in rat turning behaviour

HIROKO IKEDA, AYAKO KOTANI, MICHIKO SATO, NORIAKI KOSHIKAWA

Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan

Unilateral stimulation of dopamine receptors in the nucleus accumbens (NAcc) shell of rats elicits contraversive pivoting, namely tight head-to-tail turning marked by abnormal hindlimb backward stepping, whereas unilateral stimulation of acetylcholine receptors elicits contraversive circling, namely turning of large diameter marked by normal stepping. We have previously shown that $GABA_A$ receptors in the ventral pallidum (VP), which is one of the output stations from the Nacc, plays a crucial role in the production of cholinergic circling. Since the VP innervates to the mediodorsal thalamus (mdT), the present study examined the role of $GABA_A$ receptors in the mdT in rat turning behaviour. Unilateral injections of neither the $GABA_A$ receptor agonist muscimol (50 ng) nor antagonist bicuculline (200 ng) into the mdT elicited turning behaviour. The contraversive circling induced by unilateral injections of carbachol (5 μg), an agonist of acetylcholine receptors, into the NAcc shell was inhibited by muscimol (50 ng), but not bicuculline (200 ng), given into the mdT. The contraversive pivoting induced by unilateral injections of a mixture of SKF 38393 (5 μg) and quinpirole (10 μg), agonists of dopamine D_1 and D_2 receptors respectively, into the NAcc shell was not affected by muscimol (50 ng) or bicuculline (200 ng) injected into the mdT. These results suggest that $GABA_A$ receptors in the mdT are involved in the production of cholinergic circling, but not dopaminergic pivoting, and that the Nacc-VP-mdT pathway plays an important role in the production of cholinergic circling.

P3-N-033

Multi-levers task for motor learning model

NORIHITO SEKI, MASAIE SEKI, MITSUGU YONEDA

Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

We have investigated the multi-levers motor learning task using rat, in order to reproduce the motor dysfunction observed in schizophrenia. The multi-levers motor learning task is a task which presses two or more levers continuously in an order and time which were established voluntarily. Motor learning is concerned with skill and skill is defined by four factors of speed, accuracy, form, and adaptability. With the multi-lever motor learning task, speed was measured as time until all levers are pressed, and accuracy was measured as the success rate of a task. Furthermore, the accelerometer was attached to the back of a rat and form was measured by quantifying the similarity of the acceleration waveform (AW) by a correlation coefficient (CC). In this research, we investigated change of the speed, accuracy, and form when using four levers, and discussed whether the multi-levers motor learning model of a rat would be useful as a model of a human. A total of 16 7-week-old male Wistar rats were used for the experiment. The experiment was conducted by having continued per week 5 times, and the rest term for two days was prepared. The number of times of an experiment was 32 in total. All the group comparison was performed for statistical analysis using the post-hoc test. As a result, the 1st week was significantly high about the performance time of a task, and the 6th week was significantly low. And, it began to become low significantly from the 4th week. As for the success rate of a task, the 1st week is significantly low, and it began to become high significantly from the 2nd week. As for the CC which indicates the similarity of an AW, the 4th week was significantly low. And, a significant difference was not observed from the 1st to 3rd week and from the 5th to 6th week.

P3-N-034

Hair cell-ASIC is a candidate for the mechano-electric transduction channel of mammalian hair cells

SHINYA UGAWA, YUSUKE ISHIDA, SHOICHI SHIMADA

Department of Molecular Morphology, Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

Mechano-electric transduction (MET) channels in the sensory stereocilia of cochlea hair cells transform incoming vibrational energy into electrical signals. The MET current can be reversibly blocked by amiloride and its derivatives in mammals, yet few data exist regarding their molecular identities. Using a combination of molecular biological, morphological, and electrophysiological techniques, we identified a putative MET channel designated as HC (hair cell)-ASIC (acid-sensing ion channel), which is a mammalian structural homologue of the degenerin mechanoreceptor channels of *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). *In situ* hybridization studies showed that HC-ASIC transcripts were expressed in the inner and outer hair cells in the mouse cochlea. Immunohistochemical analyses revealed that the HC-ASIC channels were located at the insertions of the stereocilia into the hair cells. Oocyte electrophysiology demonstrated that the HC-ASIC channel had a similar affinity for amiloride to the proposed mouse MET channel, and that the HC-ASIC currents were sensitive to mechanical stimuli. On the basis of these findings, we propose that HC-ASIC is a component of the MET apparatus or the MET channel itself.

P3-N-035

The distribution of P2X receptors in the geniculate, petrosal, and trigeminal ganglia of the rat

YUSUKE ISHIDA, SHINYA UGAWA, SHOICHI SHIMADA

The Department of Molecular Morphology, Nagoya City University, Nagoya, Japan

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) may be a neurotransmitter in taste reception cells in the taste buds. ATP may activate the ionotropic purinergic receptors (P2X receptors) in the primary afferent taste nerves, and the taste signals may be transferred the central nervous system (CNS). At present, seven genes in vertebrates encode P2X receptor subunits, which are 40-50% identical in amino acid sequence. In other words, P2X receptors contain seven subtypes, that is, P2X1 to P2X7 receptors, and P2X2 and P2X3 receptors seem to be especially essential for communication from taste buds to gustatory nerves. On the other hand, the sensory neurons in the tongue are chorda tympani (one of the branches of facial nerve), glossopharyngeal, and trigeminal nerve. It seems unknown in detail that the distribution of P2X receptors in their ganglia, that is, geniculate, petrosal, and trigeminal ganglia respectively. Chorda tympani and trigeminal nerve transduct gustatory and somatosensory sensation respectively, while glossopharyngeal nerve transducts somatosensory and gustatory sensation. In this study, we investigated the existence of P2X1 to P2X7 receptors in the ganglia using a combination of reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemical techniques. Furthermore, we immunohistochemically study the localization of P2X receptors in circumvallate, foliate, and fungiform papillae on the tongue, because they are crucial for taste reception. In this conference, we show the results and discuss the functional significance of P2X receptors in the taste transduction system.

P3-N-037

Isolation and functional analysis of the gene induced by leptin in the hypothalamus

TADASUKE KOMORI[1], ASAKO DOI[2], HIROTO FURUTA[2], KISHIO NANJO[2], EMIKO SENBA[1], YOSHIHIRO MORIKAWA[1]

[1]The Department of Anatomy & Neurobiology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan, [2]The First Department of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

It is well established that leptin regulates food intake and body weight via the activation of its receptor in the hypothalamus. Most obese individuals have elevated circulating levels of leptin, but they do not adequately respond to these increased leptin levels with reduced food intake, suggesting a state of leptin resistance. However, the mechanisms of leptin resistance are not fully understood. To identify genes involved in leptin resistance, we tried to obtain novel genes induced by leptin using PCR-Select cDNA subtraction. One of the genes isolated, named clone 1-42, was up-regulated by leptin in the hypothalamus, especially in the arcuate nucleus. In addition, clone 1-42 was colocalized with the receptor for ghrelin (growth hormone secretagogue-receptor, GHS-R) in the arcuate nucleus. Because clone 1-42 had DNA-binding domain, we investigated whether clone 1-42 regulates the transcription of GHS-R. The promoter region of GHS-R inserted into a luciferase reporter vector had promoter activity in GH3 cells. Interestingly, the promoter activity of GHS-R was markedly repressed by the cotransfection with clone 1-42 in GH3 cells. Inhibition of ghrelin action in leptin-resistant obese mice leads to the reduction of food intake and body weight, suggesting the therapeutic potential of clone 1-42 for the treatment of leptin-resistant obesity.

P3-N-038

Thyroid hormone-responsive expression of Sortilin-1 in the developing mouse cerebellum

MASAKI TAKAHASHI[1,2], TAKAYUKI NEGISHI[1], HIDEO TASHIRO[2], TOMOKO TASHIRO[1]

[1]Department of Science and Engineering, Aoyamagakuin University, Kanagawa, Japan, [2]Sensing Technology Laboratory, RIKEN, Saitama, Japan

Thyroid hormone (TH) is indispensable for growth and differentiation of many organs including the brain which is particularly vulnerable to its deficiency. To elucidate the molecular pathways regulated by TH in the developing brain, we analyzed gene expression differences between cerebella of control and experimentally hypothyroid mice which have been exposed in utero to anti-thyroid drug methymazole (2-mercapto-1-methylimidazole; MMI 0.025%) from the embryonic day (E) 15. Using custom DNA microarrays focused on genes involved mainly in synaptogenesis, significant differences in gene expression between hypothyroid and euthyroid cerebella were detected already at PND4 when morphological differences were minimal. We thus carried out a large-scale screening for TH-responsive genes at PND4 using commercially available high-density arrays by comparing control, hypothyroid, and hypothyroid receiving T4 addition starting at PND0. Among the TH-responsive genes which were down-regulated in the hypothyroid cerebellum and up-regulated by T4 addition, sortilin 1 (Sort-1) was found to be one of the most highly regulated. TH-responsive expression of Sort-1 mRNA was validated by real-time PCR. At the protein level, Sort-1 showed TH-responsive expression at PND7 by western blotting. Sort-1 has been shown to form a heterodimer with p75 NGF receptor and switch the survival signal of neurotrophins to the proapoptotic signal. Further analysis using bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation at PND3 followed by TUNEL assays at later time points suggests that TH-responsive expression of Sort-1 may be one of the mechanisms regulating cell death in the developing mouse cerebellum.

P3-N-039

Role of Dopamine in synergistic effects of galantamine and risperisone on phencyclidine-treated mice

DAYONG WANG[1], Yukihiro Noda[2], Yuan Zhou[3], Atsumi Nitta[1], Toshitaka Nabeshima[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Division of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Research, Falculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan, [3]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Northeast Agricultural University, Harbin, China

Social withdrawal is the first sign and key component of the negative symptoms of schizophrenia. The cognitive symptoms of schizophrenia are often the most debilitating and difficult to treat in clinical trial, and deficits in attention and information processing mechanisms have been suggested to play a critical role in schizophrenia. In the present study, we investigated whether galantamine, a nAChR allosteric modulator and a modest cholinesterase inhibitor, has effects on PCP-induced latent learning deficits engaging attention process and social withdrawal synergistically with risperidone, which is an atypical antipsychotic. Repeated PCP treatment-induced behavioral deficits in social interaction test and in a one-trial water-finding task in mice were adopted as the models of social withdrawal and impaired latent learning in schizophrenia. Repeated PCP treatment-induced social withdrawal and impaired latent learning in mice. Both of the behavioral deficits were reversed by galantamine and risperidone at their effective doses. Galantamine at a non-effective dosage showed synergistic ameliorating effect with risperidone at a subeffective dosage on these behavioral deficits, and increased the release of dopamine in the medial PFC. The effects of the co-admnistration were abolished by the systemic and PFC-local administration of a D1 receptor antagonist, SCH 23390. These results suggest that galantamine may be co-administered with the atypical antipsychotic, risperidone, for improving the social behavior and latent learning in schizophrenic patients, and the synergistic effects of the co-adminstration were predominantly mediated by promoting the dopaminergic neurotransmission through D1 receptors in the medial PFC.

P3-N-040

Striatal Epidermal Growth Factor Receptor Activation on Dopamine Metabolism and Functions

MAKOTO MIZUNO[1], Eri Narita[2], Hiroki Kawamura[2], Takeyoshi Eda[2], Hiroyuki Nawa[1,2]

[1]Center for Transdisciplinary Research, Niigata University, Niigata, Japan, [2]Dept. of Mol. Neurobiol., Brain Res. Institute, Niigata Univ., Niigata, Japan

Epidermal growth factor (EGF) and its structurally related peptides are involved in the developmental regulation of various brain neurons, including midbrain dopaminergic neurons. We reported that there are EGF and EGF receptor (ErbB1) abnormalities in brain tissues and blood of schizophrenic patients. In agreement, peripheral administration of EGF to neonatal rats activates ErbB1 receptors in the brain, and upregulates the tyrosine hydroxylase expression, leading to persistent behavioral abnormalities in prepulse inhibition (PPI) and locomotor activity at the adult stage. In the present study, we investigated whether EGF administration into adult rat brain also elicits abnormal cognitive behaviors consistent with the above animal model of schizophrenia. Behavioral tests included two-way active avoidance and context fear conditioning as well as latent inhibition of these learning tasks. Intrastriatal EGF infusion from an osmotic pump markedly altered monoamine synthesis and turnover. In parallel, startle response was increased and PPI was decreased in the EGF administered rats. In context fear conditioned task, however, memory retentions were normal in EGF injected rats while their latent learning was disrupted. In contrast, EGF infusion to the nucleus accumbens failed to induce such behavioral changes. The abnormal PPI and latent inhibition were both ameliorated by administration of a selective COX2 inhibitor, celecoxib. These results indicate that increased ErbB1 signals in the adult striatum impair dopamine transmission and cognitive functions potentially through prostaglandin synthesis.

P3-N-041

Effects of clozapine on extracellular contents of various amino acids in the rat frontal cortex

HIROSHI SHIRAKU, Takahisa Fujihira, Sotaro Kanematsu, SUMIKAZU ISHII, Asami Umino, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa

Medical Department, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Co-administration of an agonist for the glycine site of the NMDA type glutamate receptor with one of the conventional antipsychotics except clozapine has been reported to ameliorate significantly negative symptoms of schizophrenia as compared to the treatment with the each antipsychotic alone. However, application of clozapine plus a glycine agonist failed to add an improving effect on the negative symptoms when compared to that of clozapine. These observations suggest that clozapine could stimulate the glycine site by increasing the extracellular contents of an endogenous ligand for the site, glycine or D-serine. To test this possibility, we investigated the effects of an acute systemic administration of clozapine on the extracellular contents of glycine, D-serine and other amino acids in the medial frontal cortex by an in vivo dialysis technique in combination with HPLC with fluorometric detection. Clozapine given at 10 mg/kg produced a significant or tendency toward reduction in the extracellular contents of L-arginine or glycine, respectively, without affecting those of D-serine and glutamate. In contrast, 20 mg/kg of clozapine caused an increase in the extracellular levels of glutamate and no changes in those of L-argine, glycine and D-serine. These results indicate that clozapine may cause no apparent changes in the extracellular glycine and D-serine contents and may modify glutamatergic neurotransmission via the NMDA receptor by altering the extracellular release of glutamate. The clozapine-induced reduction in the frontal L-arginine concentrations might lead to changes in the NMDA receptor function, because L-arginine is a precursor of nitric oxide that participates in the regulation of the NMDA receptor in mammalian brains

P3-N-042

Characterization and genetic intervention of the primary brain cultures from cynomolgus mokeys

FUMIE YASUMOTO[1,3], Takayuki Negishi[2,3], Atsushi Kamiya[4], Shigeru Kyuwa[1], Yasuhiro Yoshikawa[1], Akira Sawa[4,5]

[1]Dept. of Biomed. Sci., Grad. Sch. of Agricultural and Life Sci., Univ. of Tokyo, Tokyo, Japan, [2]Sch. of Sci. and Engineering, Aoyama Gakuin Univ., Tokyo, Japan, [3]The Japan Society for the Promotion of Sci. Tokyo, Japan, [4]Dept. of Psychiatry, Johns Hopkins Univ. Sch. of Med.. Baltimore, USA, [5]Dept. of Neurosci., Johns Hopkins Univ. Sch. of Med., Baltimore, USA

Some candidate genes as susceptibility factors of schizophrenia, such as DISC1 and G72, show a low sequence homology between rodents and humans (Bord et al, SFN, 2004), and it suggests that there may be a limitation using rodent tissues to investigate molecular mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. To overcome this potential limitation, we have explored the use of nonhuman primate derived primary brain cultures that contain neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. We were able to develop the primary brain cultures from cryopreserved fetal cerebral cortex of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) (Negishi et al, J Neurosci Methods, 2003). Successful cryopreservation of the cerebral cortex tissues of cynomolgus monkeys would be very powerful method, because fetal cynomolgus monkey samples are rarely available. The study has faithfully followed the Guidelines for Animal Experimentation, The Univ. of Tokyo.

Here we report the detail characterization of the culture by observing time-dependent changes in expression of some marker proteins; Doublecortin, Tuj1 and Nestin for the cell differentiation, Tau1 and Map2 for axons and somatodendrites, Camk2 and Gad65 for pyramidal- and inter-neurons, Synaptophysin for synapse formation. Thereafter, we optimized the conditions of gene transfection (expression constructs and RNAi constructs) that lead to preferential transfection to neurons or astrocytes. Application of this technique to studies of DISC1 and G72 is now shedding light on the molecular mechanisms of these genes in primate neural tissues. Primary brain cultures from cynomolgus monkeys would be useful tool to analyze the expression of brain function and dysfunction unique to the primates including human being.

P3-N-043

Biochemical and behavioral abnormalities in mice suppressed endogenous DISC1 during neurodevelopment

RINA MURAI[1], YUKIHIRO NODA[1,2], KAZUNORI NAKAJIMA[3], AKIRA SAWA[4,5,6], TOSHITAKA NABESHIMA[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Divison of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Reaserch, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan, [3]Department of Anatomy, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [4]Department of Psychiatry, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, U.S.A., [5]Department of Neuroscience, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, U.S.A., [6]Program in Cellular and Molecular Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, U.S.A.

DISC1 (disrupted in schizophrenia 1) is one of schizophrenic susceptibility gene and is implied to play important role in neurodevelopment. We investigated whether lack of DISC1 protein during corticogenesis leads to biochemical and behavioral abnormalities in the offspring considered relevant to schizophrenia. Embryos were subjected to electroporation with RNAi to DISC1 at E14.5 (DISC1 knock down mice; KD mice). In the several biochemical and behavioral analyses, KD mice at postnatal day 56 (P56) but not at P28, the decrease in basal levels of dopamine release of the prefrontal cortex (PFC), memory impairment in the novel-object recognition test and disruption of prepulse inhibition test without affecting acoustic startle response were observed. The administration of clozapine (3 mg/kg s.c.) KD mice at P56 elevated the extracellular dopamine levels in the PFC and attenuated memory impairment in the novel-object recognition test. These results suggest that cortical dopamine transmission and cognition were impaired by lack of DISC1 during neurodevelopment with maturational delay. Since abnormalities of cortical dopamine transmission and cognition related to schizophrenia were improved by clozapine treatment, KD mice would be a useful animal model for studying the mechanism of psychosis in schizophrenia.

P3-N-044

Lurasidone Reverses Impairments of Learning and Memory in an Animal Model for Schizophrenia.

TAKESHI ENOMOTO, TADASHI ISHIBASHI, KUMIKO TOKUDA, TAKEO ISHIYAMA, SATOKO TOMA, AKIRA ITO

Discovery Pharmacology Group II, Pharmacology Research Laboratories, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

It is well-known that schizophrenic patients show cognitive deficits, which are related to functional outcome. Although atypical antipsychotics have some benefit on cognitive deficits in schizophrenia, their efficacy is still limited. Lurasidone is an atypical antipsychotic under clinical development. Lurasidone possesses very high affinity for D2, 5-HT2A, 5-HT1A, and 5-HT7 receptors, and very low affinity for M1 and H1 receptors. To assess the effects of lurasidone on cognitive deficits in schizophrenics, we constructed an animal model based on the "N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor hypo-function" hypothesis in which cognitive impairments are induced by a non-competitive NMDA receptor antagonist MK801 in rats. We have previously shown that lurasidone reversed memory impairments induced by MK801 in a passive avoidance learning test. In the present study, we investigated the effects of lurasidone and marketed antipsychotics on MK801-induced impairments of learning and memory in rats using the Morris water maze and radial-arm maze tests. Acute MK801 treatment (0.15 or 0.2 mg/kg i.p.) caused cognitive impairments in both procedures. Lurasidone (1 and 3 mg/kg p.o.) potently reversed the impairments of learning and memory in both tests, while the typical antipsychotic haloperidol (0.3 and 1 mg/kg p.o.) had no effects. Other atypical antipsychotics (aripiprazole, clozapine, and risperidone) had only marginal effects in both procedures. These data, together with previously reported results, suggest that lurasidone might be more effective at treating cognitive deficits in schizophrenia compared with other antipsychotics currently used in the clinic.

P3-N-045

Aripiprazole recovered deficits of prepulse inhibition in dopamine transporter knockout mice

YOSEFU ARIME, MOTOYASU YAMASHITA, SETSU FUKUSHIMA, HIDEAKI KOBAYASHI, YOHTARO NUMACHI, HIROAKI TOMITA, ICHIRO SORA

Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of psychobiology, Sendai, Japan

Aripiprazole has been known as a next generation antipsychotic drug with a unique mechanism of action that differs from typical or atypical antipsychotics. Aripiprazole is categorized as a partial agonist at the dopamine D2 receptor. Despite a promising clinical profile, *in vivo* studies of aripiprazole are not fully understood. A hyperdopaminergic state in human central nervous system has been hypothesized to contribute to the pathology of mental disorders such as schizophrenia. Prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle response is a behavioral testing for sensorimotor gating. PPI deficits have been observed in several psychiatric disorders such as schizophrenia. Dopamine transporter knockout (DAT-KO) mice, an animal model of hyperdopaminergic neurotransmission, displayed PPI deficits and hyperlocomotion. Treatment with antipsychotics could recover PPI in DAT KO mice. PPI and locomotor activity were measured in wild-type mice and DAT-KO mice (8-15wk), after oral administration of aripiprazole. Treatment with aripiprazole (1.0 mg/kg) recovered PPI deficits in DAT-KO mice without any effect to wild-type mice. Similarly, treatment with aripiprazole (0.3-1.0 mg/kg) reduced locomotor activity in DAT-KO mice. Our results suggested that aripiprazole have inhibitory effect in the animal model of hyperdopaminergic neurotransmission. Aripiprazole may take a role of stabilizing dopamine neurotransmission as a partial agonist at the dopamine D2 receptor.

P3-N-046

ZSET1446 improves the object recognition impairment by repeated methamphetamine treatment in mice

YUKIO ITO, KAZUHIRO TAKUMA, NORITAKA NAKAMICHI, HIROYUKI MIZOGUCHI, TAKU NAGAI, KIYOFUMI YAMADA

Laboratory of Neuropsychopharmacology., Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

A azaindolizinone derivative ZSET1446, spiro[imidazo[1,2-*a*]pyridine-3,2-indan]-2(3H)-one, is a potential candidate of novel therapeutic agents to treat cognitive impairment associated with conditions such as Alzheimer´s disease. Cognitive deficits are also a core feature in patients with schizophrenia and methamphetamine (METH) psychosis. We have recently found that repeated administration of METH induces the object recognition impairment, which is associated with the dysfunction of the extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) pathway in the prefrontal cortex (PFC). In the present study, to assess the ameliorating effect of ZSET1446 on cognitive deficits in schizophrenia, we investigated the effect of ZSET1446 on performance of mice that had repeatedly administered METH for 7 days in a novel-object recognition test. ZSET1446 (0.1-100 µg/kg) was administered orally 60 min before the training session. ZSET1446 ameliorated the METH-induced object recognition impairment in a dose-dependent manner with a maximal effect at 1 µg/kg. ZSET1446 (1 µg/kg) also ameliorated the METH-induced defect of ERK1/2 hyperphosphorylation in the PFC of mice exposed to the novel objects. The ameliorating effect of ZSET1446 on the METH-induced object recognition impairment was blocked by the pretreatment with a MEK inhibitor SL327. Furthermore, ZSET1446 increased phosphorylated-ERK1/2 levels in primary cortical neurons without affecting the total ERK1/2 levels. These results suggest that ZSET1446 ameliorates the METH-induced memory impairment through the activation of the ERK1/2 pathway in the PFC, and may be useful for the prevention and treatment of cognitive deficits in schizophrenia.

P3-N-047

Model of schizophrenia induced by perinatal PCP treatment: Histopathological and behavioral analysis

AKIKO NAKATANI[1], HIROYASU MURASAWA[1], KAZUMASA YAMAGUCHI[1], KYOKO FUJIMURA[1], YOSHIMI TATSUMI[2], MORIO TATSUMI[2]

[1]Nihon Bioresarch Inc, Gifu, Japan, [2]Narabyouri research Co, Ltd., Nara, Japan

In order to prepare of the animal model of schizophrenia with the loss of NMDA receptors function, we tested histopathological and behavioral alterations in rats which PCP administrated at neonatal period in the process of development of brain. ICR mice or SD rats were used in the present study.On postnatal day 7, 9 and 11, the pups were treated with saline or PCP (10mg/kg,s.c.) followed by D-cycloserine(10mg/kg,s.c.) or saline post-treratment. The pups were either killed on postnatal (PN) day 12 for histopathological analysis or they were assessed for prepulse inhibition (PPI), PCP-induced hyperlocomotion and water maze acquisition on PN 4-6 weeks. In the histopathological analysis. Treatment of mouse and rat pups on day 7, 9 and 11with 10mg/kg PCP caused apoptosis of neuron and S-100-positive astrocytes in the prefrontal cortex, septum, thalamus,and cerebellum. Treatment of mouse and rat pups on day 7, 9 and 11 with 10mg/kg PCP also caused appearance of GLAST-positive astrocytes in the increased stem cell of rostal migratory stream (RMS). Treatment with D-cycloserine after each PCP treatment prevented PCP-induced the apoptosis of neuron and S-100-positive astrocytes in the prefrontal cortex, septum, thalamus,and cerebellum. These data suggest that perinatal PCP treatment leads to long-lasting changes in the pathways, leading to cell death in the prefrontal cortex, septum, thalamus and cerebellum and behavioral deficits.

P3-N-048

Effect of D-cycloserine on extracelluar level of glycine in the prefrontal cortex

HIROYASU MURASAWA, KAZUKAMASA YAMAGUCHI, AKIKO NAKATANI, KYOKO FUJIMURA, TOHRU TOYOSHI

Nihon Bioresarch Inc, Gifu, Japan

It was based on the developmental disorder hypothesis that a model of schizophrenia induced by the PCP administerd neonatal mice and rats caused apoptosis of neuron and S-100-pasitive astrocytes in the prefrontal cortex, septum, thalamus and cerebellum. PCP also caused appearance of GLAST-positive astrocytes in the increased stem cell of rostal migratory stream (RMS). Treatment with D-cycloserine after each PCP treatment prevented PCP-induced the apoptosis of neuron and S-100-positive astrocytes in the prefrontal cortex, septum, thalamus and cerebellum. These findings suggest that it was considered to involvment of serin and glycine in the based on developmental disorder hypothesis. In the present study, we investigated in the effects of D-cycloserine and ALX 5407 on extracelluar level of glycine using in vivo microdialysis study. Male WI rats were anesthetized with pentobarbital sodium and placed in a stereotaxic apparatus. The guide cannula was inserted into the prefrontal cortex. Insertion of the dialysis probe was carried out at 4 days after implantation of the guide cannula. The probe was perfused at a constant flow rate of 1μL/min with a Ringer's solusion. The dialysate sample was collected every 20min. Glycine in dialysate was determined by HPLC-ECD. Administration of D-cycloserine (10mg/kg,s.c.) caused a significant increase in prefrontal cortex extracellular level of glycine. Administration of ALX 5407 (10mg/kg,p.o.) caused a significant increase in prefrontal cortex extracellular level of glycine.

P3-N-049

Analysis of antidepressants-induced neurogenesis by characterizing the neuronal phenotypes

TOMOYUKI IMAI, Wataru Ukai, Takao Ishii, Shigeki Kurosawa, Toshihiro Yoshinaga, Takafumi Ono, Satoshi Saito, Eri Hashimoto, Hiroshi Ikeda, Toshikazu Saito

Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan

The abnormality of neuronal cell turnover has been considered to cause neuropsychiatric diseases including mood disorders such as depression, and some stresses for neural stem cells (NSCs) inhibit neurogenesis and neural network formation. We have shown that antidepressants and brain derived neurotrophic factor (BDNF) promote the differentiation of NSCs to neurons, and also suppress the endoplasmic reticulum (ER) stresses which may have relations to the neuropsychiatric diseases on the stage of the differentiation. In this time, we focused on the neural phenotypes after differentiation of NSCs with treatment of neurotransmitters (serotonin, noradrenaline, and dopamine), antidepressants, mood stabilizers, BDNF, and ER stresses (thapsigargin and tunicamycin). The NSCs were obtained from rat embryonic cultures, and the effects of drugs on each neuronal phenotype specific differentiation were analyzed by the counting and ELISA for phenotype specific protein marker, followed by the evaluation of western blotting. The ratios of neural phenotypes have some variations by the drugs. Although, the mechanisms of maintenance effects of neuronal network by antidepressants and mood disorders must be analyzed in detail, the facts of that these differences may contribute to the characteristic of the clinical effect of each neuropsychiatric drug.

P3-N-050

Effect of aripiprazole on fluoxetine-induced dopamine increases in the rat prefrontal cortex

TATSUKI YOSHINO[1,2], KOICHI NISIJIMA[2], KATSUTOSHI SHIODA[2], KYOKO KUBOSHIMA[2], SATOSHI KATO[2]

[1]Department of Hospital Pharmacy, Jichi Medeical University, Japan, [2]Department of Psychiatry, Jichi Medical University, Japan

Background:
Up to 30% of patients with major depression fail to respond to an antidepressant trial, with most taking a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) as an initial treatment. Aripiprazole, an atypical antipsychotics, have been reported to augment the effect of SSRI therapy in treatment-resistant depression. However, the pharmacological mechanism responsible for this augmentation remains unclear. The aim of this study was to investigate the effect of aripiprazpole in combination with fluoxetine on dopamine(DA) release in rat prefrontal cortex using microdialysis.
Method:
Male Wistar rats weighing 200-250g were used in this study. Rats were anesthetized with sodium pentobarbital and a microdialysis probe was placed in the right medial frontal cortex (AP: 3.2 mm, ML: 0.6 mm, DV: -5.2 mm from the bregma). Two days postoperatively, aripiprazole and/or fluoxetine were administered intraperitoneally to rats. The dopamine level in the medial frontal cortex was measured by microdialysis.
Results:
Aripiprazole and fluoxetine increased dopamine release to 160% and 190% of the baseline value, respectively. A combination of aripiprazole and fluoxetine markedly increased dopamine release to 300% of the baseline value.
Conclusions:
Several clinical studies reported efficacy of the combination therapy of atypical antipsychotics and SSRI in patients with treatment-resistant depression. There are close relation with dopaminergic function and depression. These results suggest that aripiprazole augment the therapeutic efficacy of fluoxetine in treatment-resistant depression.

P3-N-051

Recovery from stress-like disturbance in the 5-HT neuron and behavioral rhythm by dexamethasone

NORIFUMI SHIMIZU[1], NOBUO IZUMO[2], MINEHIRO MORIYAMA[1], SHIGENORI WATANABE[1], CHIAKI HARA[1]

[1]Department of Pharmacology, Daiichi University, College of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka, Japan, [2]Department of Clinical Pharmacology, Yokohama College of Pharmacy, Kanagawa, Japan

Suppression of the central serotonin (5-HT) neuron activity and hyperactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis are known to be involved in the depressive disorder. We have reported that chronic treatment with dexamethasone (DEX), as well as chronic exposure of psychological or physical stressor, showed reduction in 5-HT release in the basolateral nucleus of the amygdala (BLA) and disturbance of circadian rhythm of activity in rats. These results suggest that the animals with chronic treatment with DEX may be applicable for an animal model of depression. However, there is no information available about the recoveries from these states. Therefore, we examined changes in these states in the recovery period for one week following cessation of chronic DEX infusion. Male Wistar rats (8 weeks old) were used. DEX was infused s.c. with a dosing rate of 0.5 mg/kg/day for 2 weeks. 5-HT level in the amygdala was measured with the microdialysis method. Circadian rhythm of activity was measured with the computer-operated activity meter. Similar to our previous results, 2 weeks infusion of DEX induced reduction in 5-HT release in the amygdala and disturbance of circadian rhythm of activity. After one week of the recovery period, the reduction in 5-HT release in the amygdala was recovered, but the disturbance of circadian rhythm of activity was not. These results suggest that suppression of the central 5-HT neuron activity after chronic DEX treatment may be recovered within a week, and may be poorly correlated with disturbance of circadian rhythm of activity.

P3-N-052

Effects of caffeic acid on behavioral and biochemical responses induced by chronic variable stress

MINORU TSUJI[1,2], TOMOKO TAKEUCHI[1], TERUHIKO MATSUMIYA[2], HIROSHI TAKEDA[1,2]

[1]Division of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare, Tochigi, Japan, [2]Department of Pharmacology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

We have reported that caffeic acid (CA) has antidepressive- and anxiolytic-like activity. Increased evidence suggests that chronic stressful situation may be a risk factor to elicit the depressive and anxiety disorders. The present study was tried to examine the behavioral and biochemical characteristics of mice subjected to chronic variable stress (CVS) and the effects of CA in this stress model. The daily schedule of CVS was as follows: Day 1, restraint stress (1 h); Day 2, foot shock stress (5 min); Day 3, water deprivation (24 h); Day 4, cold swimming stress (5 min); Day 5, psychological stress (1 h); Day 6, food deprivation (24 h); Day 7, tail-pinch stress (5 min). The exploratory behaviors of mice were measured by hole-board test 24 h after the final CVS exposure, and then brain and blood samples were collected. The concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the brain regions and serum corticosterone (CORT) were analyzed by ELISA. Exposure to 1 week CVS induced increase in head-dipping behavior as well as decrease in cortical and amygdaloid BDNF levels. Exposure to 2 weeks CVS induced decrease in locomotion, tendency to increase the serum CORT level, and increase in amygdaloid BDNF levels. In contrast, exposure to 4 weeks CVS did not induce any behavioral and biochemical changes. The changes in exploratory behaviors induced by 1 and 2 weeks CVS were both suppressed by CA, whereas change in BDNF and CORT levels induced by 2 weeks CVS were further increased. These results suggest that 1 and 2 week CVS may induce different types of emotional abnormalities, and caffeic acid has an ability to prevent them. Furthermore, it is also possible that 4 weeks CVS may develop the stress adaptation, and BDNF and CORT might play a role in this process.

P3-N-053

Determination of paroxetine in a human saliva by the HPLC with a UV detection

SHIGETO YAMADA[1], Toshinori Tsuruta[2], Chunyan Yang[1], Hiroshi Ueki[1], Guangying Li[1], Hiroshi Fujito[2], Takao Somehara[3]

[1]The Department of Psychiatry,Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan, [2]Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan, [3]Fukuoka Saiseikai Hospital, Fukuoka, Japan

A rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic method was validated and described for determination of paroxetine in human saliva. Following liquid-liquid extraction of the drug and an internal standard &ltdibucaine&gt,chromatographic separation was accomplished using C18 analytical column with a mobile phase consisting of the mobile phase, 0.05mol/l sodium phosphate buffer, PH 5.0, and acetonitrile &ltA 30:70,v/v.;B 60:40, v/v&gt. Paroxetine and the internal standard were detected by ultraviolet absorbance 205nm. The average recoveries of the drug and internal standard were 92.5 % and 89 %, respectively. The lower limits of detection and quantification were 1 and 4ng/ml, respectively, and the calibration curves were linear over concentration range of 4ng/ml. The saliva level of paroxetine in patients with depression taking 10 to 40mg/day of the drug could be determined reproducible.

P3-N-054

Change of AP-1 in brain of dexamethasone infusion rats

NOBUO IZUMO[1], NORIFUMI SHIMIZU[2], MINEHIRO MORIYAMA[2], SHIGENORI WATANABE[2], CHIAKI HARA[2]

[1]Department of Clinical Pharmacology, Yokohama College of Pharmacy, Kanagawa, Japan, [2]Department of Pharmacology, Daiichi University, College of Pharmaceutical Science, Fukuoka, Japan

To clarify the relationship between appearance of depression and the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system, we have reported that continuously infused dexamethasone (DEX) could induce both the reduction of serotonin (5-HT) level in the brain and disturbance of circadian rhythm of activity in rats. On the other hand, it is pointed out that some functional proteins responsible for stress involved in the diseasestate depression. The present study examined the nucleus shift of transcription factor AP-1 in the rat with continuous infusion of DEX s.c. in a dosing rate of 0.5 mg/kg/day for 2 weeks to determine such possible functional proteins. Moreover, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and 5-HT_{2A} receptor which were well-known proteins, were also examined at the same time. The Western blot was used for measuring AP-1, BDNF and 5-HT_{2A} receptor. The 2-D electrophoresis was used for the appearance of proteins. In the results, AP-1 in the brain decreased in the nucleus, and increased in the cytoplasm by DEX. Moreover, BDNF level increased, and 5-HT_{2A} receptor level decreased in the cytoplasm. The 2-D electrophoresis showed that the protein appearance was suppressed in pH7-8. These results suggest that the HPA system progression may induce expression of some proteins, and one of their proteins may be a weak base protein.

P3-N-055

Effects of SNC80 on hyper-emotional behavior of olfactory bulbectomized mice in the hole-board test

TAKUMA OKA[1], AKIYOSHI SAITOH[1], MITSUHIKO YAMADA[2], MISA YAMADA[2], KOU TAKAHASHI[2], NORITAKA HIROSE[1], JUNZO KAMEI[1]

[1]Dept. Pathophysiol. Ther., Sch. Pharm. Pharm. Sci., Hoshi Univ., Tokyo, Japan, [2]Dept. Psychogeriatr., NINH., NCNP., Tokyo, Japan

Background: The responses of the olfactory bulbectomized (OBX) animals to antidepressant treatments are similar to that of depressed patients, since chronic administration of antidepressants reverse OBX-induced behavioral abnormalities. We previously reported that single treatment with SNC80, an opioid δ-receptor agonist, produced the antidepressant-like effect. However, the ability of opioid δ-receptor agonists after chronic treatment was unknown. On the other hand, we recently suggested that OBX mice showed a significant increase in the head-dipping behavior in the hole-board test and that these head-dipping behaviors in OBX mice might reflect the hyper-emotional behavior. Thus, the present study examined the effects of chronic exposure to SNC80 on OBX-induced hyper-emotional behaviors in mice. *Methods*: The olfactory bulbs were removed by suction. Postoperatively, animals were housed single caged for 14 days. The hyperemotionality behavior of OBX mice were measured by scoring and hole-board test. *Results*: Emotional responses were significantly increased in OBX mice at the 14 days post-surgery when compared with sham-operated mice. The number of head-dips in OBX mice was significantly greater than that in sham mice. The head-dipping behaviors in OBX mice were reversed by single treatment with either diazepam or SNC80. Furthermore, these hyperemotional responses and the head-dipping behaviors on the hole-board of OBX mice were dose-dependently and completely reduced by chronic treatment for 7 days of SNC80 to the same levels as sham-operated mice. *Conclusion*: Based on these results, we suggested that chronic treatment with opioid δ-receptor agonist was also able to completely reverse the increased head-dipping behavior in OBX mice in the hole-board test.

P3-N-056

A possible mechanism underlying the depressive-like state of ovariectomized mice

HIROYUKI YOSHIMURA, NORIKO YAMADA, NAOKO BEKKU, HIROAKI ARAKI

Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

After noticing a depressive state in naturally or surgically menopausal women, we recently developed a mouse model and found that bilateral ovariectomy significantly prolonged the immobility time of mice in the forced swimming test (FST). To investigate a possible role for serotonin receptor subtypes in the mediation of a depressive-like state following ovariectomy, we examined the effects of (-)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) and (&plusmn)-8-hydroxy-2-(N,N-di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) on the immobility time of ovariectomized mice, using acute and chronic treatment. ICR albino female mice were adapted to laboratory conditions for at least 2 weeks before the start of the experiments. Following the method outlined by Bekku and Yoshimura (Psychopharmacology, 183:300-307, 2005), the ovaries were resected bilaterally at 9 weeks of age. DOI and 8-OH-DPAT were dissolved in isotonic saline and were administered subcutaneously at four different doses (vehicle, 0.05, 0.5, and 1.0 mg /kg/day). Chronic treatment of each drug was performed once per day between 08:00 and 10:00 hrs. Chronic treatment with DOI significantly shortened the immobility time in a dose-dependent manner, whereas 8-OH-DPAT failed to show a significant effect on immobility time. Acute injection of DOI at doses of 0.5 and 1.0 mg/kg also showed a significant effect on immobility time. Our findings suggest that the decline of estrogen levels following removal of the ovaries might lead to a decrease in 5-Ht-receptor signaling and that DOI may compensate for such mechanisms through the stimulation of 5-HT-2A-receptors.

P3-N-057

Time-dependent effect of forced swim on the activity in mice HPA axis

KENTAROU USHIJIMA[1], KAZUYA NINOMIYA[1], HIDETO TO[1], SHUN HIGUCHI[1], SHIGEHIRO OHDO[2]

[1]Clinical Pharmacokinetics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan, [2]Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

It was well known that the activity in HPA axis showed a significant 24-hr variance, higher at late in the rest period. And HPA axis plays a important rule in the responses to environmental alterations and stress exposures. In this study, to investigate whether the responses to the stressors would be altered depending on the performing time, we used ICR mice and performed the 15-min forced swim at 07:00, the time of light on, or 19:00, light off, repeated for 7 days at the same time. In results, the basal expression levels of corticotropin-releasing hormone mRNA in hypothalamus were increased in the forced swim 19:00 group. And the increases of the rectal temperature in the middle of the light phase were found in the forced swim 19:00 group but not in 07:00 group. To clarify whether repeated forced swim at 19:00 induced the hyperactivity in HPA axis, Dex-CRH test was performed. The corticosterone levels in the control group showed basal concentration, the activity in HPA axis was well suppressed by Dex pre-treatment. In contrast, the levels in the forced swim 19:00 group was significantly increased than that in the control group. Furthermore, the increase in the corticosterone level in Dex-CRH test was recovered by the repeated amitriptyline (5 mg/kg) treatment for 7 days. In conclusion, the effect of repeated 15-min forced swim was different depending on the performing time. Since animals subjected to the stress at early in the dark phase showed the depression-like phenomena; hyperthermia and hyperactivity in HPA axis, they might be one model of depressive disorder.

P3-N-058

The Proteome Analysis To The Rat Brain Protein After Long-Term Lithium Treatment

MIHO NAKANO[1], KENICHI OSADA[1], ATSUSHI MISONOO[1], KIYOFUMI TAKAHASHI[1], MIHO TAKAHASHI[1], YURIKO OGAWA[1], SHIGETO KANAI[1], DAISUKE TANAKA[1], TAKUJI HISHINUMA[1], YASUO SASUGA[1], HIROYUKI NISHIKAWA[2], HIROAKI MATSUI[3], MITSUHIKO YAMADA[4], MIKIO ASAKURA[1]

[1]Dept.Neuropsychiatry, St. Marianna Univ. Sch. of Med, Kawasaki, Kanagawa, Japan, [2]Advanced Med. Science Ins, St. Mariannna Univ. Scho. of Med, Kawasaki, Japan, 216-8511, [3]Radioisotope Reserch Ins, St. Mariannna Univ. Scho. of Med, Kawasaki, Japan, 216-8511, [4]Department of phychoteriamtrics National Institute of Mental Health, Kodaira, Tokyo, 187-8502

Lithium is a mood stabilizer used in treatment of bipolar disorders. We proteolyticaly analyzed changed protein on the rat brain after lithium treatment. We detected that lithium phosphorylated eEF2 (elongation factor 2) protein with Pro¬Q Diamond phosphoprotein gel destaining.

The phosphorylation of eEF2 Thr¬56 increased 2.5 times after 5 weeks lithium treatment by Immunoblot measurment, but the protein level of eEF2 was not changed. Therefore, we considered lithium treatment increased eEF2 phosphorylation in the rat brain.

eEF2 was phosphorylated by Elongation factor¬2 kinase (eEF¬2K) and inactivates, thereby reducing the rate of peptide chain elongation. eEF-2K is a negative regulator of eukaryotic mRNA translation. It phosphorylates eEF¬2K is a Ca^{2+}/calmodulin (CaM)¬dependent protein kinase that has recently been cloned a novel type of kinase that is unrelated to other serine/threonine kinases.

Stress¬activated protein kinase 4(SAPK4) inhibits eEF2 kinase in vitro by phosphorylating Ser¬359, while ribosomal protein S6 kinases inhibit eEF2 kinase by phosphorylating Ser¬366. We considered that the mechanism of lithium¬phosphorylated eEF2 was important for lithium pharmacological effect.

P3-N-059

Phencyclidine-induced gene expression in the thalamus of developing rats

Hironao Takebayashi, Naoki Yamamoto, Toru Nishikawa

Section of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Tokyo, Japan

The onset of schizophrenia typically occurs after the adolescence, and psychotomimetic ability of phencyclidine (PCP) and other NMDA type glutamate receptor antagonists seems to be postnatal development-dependent and to come out after a critical period in both humans and experimental animals. These observations suggest that developmentally-regulated NMDA antagonist-responsive molecules could be involved in the pathophysiology of schizophrenia. Therefore, we explored the hypothetical molecules in the thalamus of developing rats because several studies have demonstrated morphological, functional and neurochemical changes in the thalamus of the schizophrenic patients. Using a DNA microarray and a quantitative RT-PCR technique, we identified a gene as PCP-responsive transcript 5 (prt5) in the thalamus, which is upregulated and unchanged in the adult (postnatal days 50) and infant (postnatal days 8) rat thalamus, respectively, 60 min after acute PCP injection (7.5mg/kg, intraperitoneally). *In situ* hybridization histochemistry revealed that the PCP-induced expression of prt5 in the adult rat was predominantly observed in the thalamus among the brain areas. The present findings indicate that the development-dependent and thalamus-selective modification of prt5 gene expression by PCP might be associated with the dysfunctions of the specific thalamic cells or molecular cascades that underlie the PCP-induction of abnormal behavior and psychosis, and/or some schizophrenic symptoms.

P3-N-060

Involvement of GDNF and TNF-α in inhibitory effects of Leu-Ile on methamphetamine-induced dependence

MINAE NIWA[1], ATSUMI NITTA[1], YUICHIRO YAMADA[1], KUNIAKI SAITO[2], MITSURU SEISHIMA[2], LIYA SHEN[3], YUKIHIRO NODA[1,4], TOSHITAKA NABESHIMA[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology & Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Department of Informative Clinical Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan, [3]Laboratory of Cellular Carcinogenesis and Tumor Promotion, Center for Cancer Research, NCI, Bethesda, Maryland, USA, [4]Division of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan

There are currently few efficacious medications for the treatment of drug dependence. We investigated the potential of Leu-Ile, which induces GDNF, as a novel therapeutic agent for methamphetemine (METH)-induced dependence. First, we found that Leu-Ile induced not only GDNF, but also TNF-α. Pretreatment with Leu-Ile blocked the acquisition of METH-induced place preference and sensitization to the locomotor-stimulating effects of METH. Interestingly, post-treatment with Leu-Ile attenuated the place preference and sensitization even after their development. An inhibitory effect of Leu-Ile on METH-induced place preference was observed in neither GDNF heterozygous nor TNF-α knockout mice. Leu-Ile inhibited the increase in extracellular dopamine (DA) levels and the decrease in synaptosomal [^{3}H] DA uptake induced by repeated METH treatment in the nucleus accumbens (NAc). These results suggest that Leu-Ile inhibits METH-induced rewarding effects and sensitization by activating plasmalemmal DA transporters as well as attenuating the METH-induced increase in extracellular DA levels in the NAc via the induction of GDNF and TNF-α expression. Leu-Ile could be a novel therapeutic agent for METH-induced dependence.

P3-N-061

Analysis of gene expression in dopamine or methamphetamine treated dopaminergic neural cells

YASUYUKI IRIE[1], FUYUKI MIYA[2], TATSUHIKO TSUNODA[2], YONEHIRO KANEMURA[3], NAOMASA MIKI[1], MAKIO SAEKI[4], YOSHINORI KAMISAKI[4]

[1]Department of Pharmacology Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan., [2]SNP Research Center, Institute of Physical and Chemical Research, Yokohama, Japan, [3]Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, National Hospital Organization, Osaka, Japan, [4]Department of Pharmacology, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

Methamphetamine (METH) is a psychostimulant drug which produces not only acute psychomotor stimulation but also long-lasting behavioral effects including addiction and psychosis. To investigate the mechanisms that underlie these behavioral effects, we examined the drug-associated change of gene expression in CATH.a cells, a cell line derived from dopaminergic neuron. Because CATH.a cells are known to undergo apoptosis if they are treated by either dopamine (DA) or METH, we administrated DA or METH to the cells and compared gene expression profiling with DNA microarrays. The gene expression profiles of DA or METH treated CATH.a cells were distinctive and we found several genes which were specifically regulated in the cells that undergo METH induced apoptosis. The expression of these genes were examined by real-time quantitative PCR.

P3-N-062

Clorgyline has a complex mechanism of action to block the behavioral effects of methamphetamine

NOBUE KITANAKA[1], JUNICHI KITANAKA[1], TOMOHIRO TATSUTA[1,2], KANAME WATABE[3], YOSHIO MORITA[2], MOTOHIKO TAKEMURA[1]

[1]Department of Pharmacology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan, [2]Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan, [3]Technical Department, Muromachi Kikai, Co., Ltd., Tokyo, Japan

Single administration of methamphetamine (METH) (1 mg/kg, i.p.) induced hyperlocomotion in mice, which was inhibited by pretreatment with clorgyline (1 mg/kg, s.c.), an irreversible monoamine oxidase (MAO)-A inhibitor, but not by l-deprenyl, a MAO-B inhibitor. In parallel with this inhibition, striatal serotonin turnover significantly changed. Repeated administration of METH (1 mg/kg once per day for five days) induced behavioral sensitization in mice. Repeated clorgyline treatment effectively blocked behavioral sensitization when administered after repeated METH administration. In the cerebral cortices of the mice treated with repeated clorgyline, the overall dopamine turnover significantly increased after final drug challenge, compared with control animals. A lower dose of clorgyline (0.1 mg/kg) increased the latency and intensity of METH (10 mg/kg)-induced stereotypy in a dopamine metabolism-independent manner. Effect of clorgyline pretreatment on METH reward was assessed by conditioned place preference (CPP) paradigm, using an apparatus developed with Supermex(R) sensors. Although intact mice showed a significant CPP for METH (0.5 mg/kg), pretreatment with subchronic clorgyline (0.1-10 mg/kg) did not affect the magnitude of CPP. During the conditioning session, the mice did not express behavioral sensitization to METH. Pretreatment with clorgyline significantly decreased apparent dopamine and serotonin turnovers in the striatum in a dose-dependent manner. These results suggested that clorgyline has a complex mechanism of action to disrupt the behavioral effects of METH.

P3-N-063

Influence of lobeline on striatal monoamine turnover, locomotor activity, and stereotypy in mice

JUNICHI KITANAKA[1], NOBUE KITANAKA[1], TOMOHIRO TATSUTA[1,2], YOSHIO MORITA[2], MOTOHIKO TAKEMURA[1]

[1]Department of Pharmacology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan, [2]Department of Neuropsychiatry, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

Lobeline, an alkaloid constituent of Indian tobacco, has high affinity for nicotinic acetylcholine receptors and inhibits the function of dopamine and vesicular monoamine transporters. Moreover, lobeline has been shown to alter the neurochemical and behavioral effects of psychostimulants. In this presentation, we investigated the effects of lobeline on the methamphetamine (METH)-induced stereotypy and monoamine metabolism in male ICR mice, an animal model for amphetamine psychosis. After single administration of METH (10 mg/kg, i.p.), mice showed an initial short-lasting hyperlocomotion and following stereotyped behaviors. Pretreatment with lobeline (3.0-30 mg/kg, i.p.) 15 min prior to drug challenge significantly decreased an intensity of stereotypies and increased its latency to onset in a dose-dependent manner. In saline challenge groups, while the highest dose of lobeline (30 mg/kg) pretreatment produced a sedation, the other doses of lobeline examined did not affect the spontaneous locomotion nor induce any stereotyped behaviors. HPLC analysis revealed that the range of lobeline doses examined except 30 mg/kg did not affect apparent monoamine turnovers in the cerebral cortex, the region of the striatum and nucleus accumbens, and the region of the thalamus and hypothalamus of the mice 20 and 60 min after drug challenge. The highest dose of lobeline examined (30 mg/kg) induced a remarkable change in the apparent monoamine turnover in the brain. These results suggested that the inhibitory effect of lobeline (3.0-10 mg/kg) on the METH-induced stereotypy did not attribute to the change in the brain monoamine turnover.

P3-N-064

Repeated administration of phencyclidine and MK-801 decreases the neurogenesis in the dentate gyrus

KENJI MAEDA[1,2], HARUHIKO SUGINO[1], TSUYOSHI HIROSE[1], HISASHI KITAGAWA[1], TAKU NAGAI[2], HIROYUKI MIZOGUCHI[2], KAZUHIRO TAKUMA[2], KIYOFUMI YAMADA[2]

[1]Second Institute of New Drug Discovery, Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd., Tokushima, Japan, [2]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

It has recently been suggested that neural stem cell proliferation in the dentate gyrus is decreased in schizophrenic patients and this phenomenon may contribute to the pathogenesis of the disorder. Since repeated administration of psychostimulants such as phencyclidine (PCP), MK-801 and methamphetamine (METH) induces schizophrenia-like behavioral changes in animals, we investigated whether repeated administration of these psychostimulants affects neural stem cell proliferation in the dentate gyrus of adult mice. Newborn cells in the dentate gyrus were labeled by bromodeoxyuridine (BrdU), and were detected by immunohistochemistry. Repeated administration of PCP and MK-801 for 14 days resulted in a decrease in the number of BrdU-labeled cells in the dentate gyrus of mice, whereas repeated METH treatment had no effect. PCP-induced decrease in the number of BrdU-labeled cells was negated by co-administration of clozapine (3 and 10 mg/kg p.o.), but not haloperidol (0.3 and 1 mg/kg p.o.), 1h before every PCP injection, although repeated administration of antipsychotics by themselves had no effect on the number of BrdU-labeled cells. These results suggest that chronic NMDA receptor dysfunction causes a decrease in neural stem cell proliferation in the dentate gyrus, which may be associated with cognitive dysfunction in schizophrenia.

P3-N-065

Involvement of glutamatergic-dopaminerigic systems in MDMA-induced psychobehavioral deficits

AKIHIRO MOURI[1], Yukihiro Noda[1,2], Takako Morise[1], Mitsutaka Esaki[1,3], Atsumi Nitta[1], Hiroyuki Kamei[3], Kazuhisa Matsuba[3], Toshitaka Nabeshima[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Division of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan, [3]Division of Clinical Pharmacy Practice and Health Care Management, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) have been demonstrated to induce psychosis in humans. Although single and repeated treatment with MDMA induces several behavioral deficits in the experimental animals, there are few studies on psychobehavioral deficits following repeated treatment with MDMA and little is known about the neuronal mechanisms of psychobehavioral deficits. In the present study, we investigated involvement of glutamatergic-dopaminergic systems in MDMA-induced psychobehavioral deficits, since the functional changes of glutamatergic and mesolimbic dopaminergic systems are involved in the abnormal behaviors induced by psychostimulant. Repeated treatment with MDMA produced the behavioral sensitization to locomotor activity in mice. In the mice showing the behavioral sensitization to MDMA, an increase in the release of dopamine and glutamate evoked by MDMA challenge was observed in the nucleus accumbens. MDMA-induced behavioral sensitization and increased dopamine release were blocked by co-administration of a low affinity N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, memantine and not observed in glutamine receptor ε1 subunit (NR2A) knockout mice. Repeated treatment with MDMA produced the cognitive dysfunction such as impairment of latent learning in a water-finding test and recognition memory in a novel-object recognition test after withdrawal from MDMA. Co-administration of MDMA with memantine alleviated these cognitive impairments. These results suggest the change in glutamatergic transmission including NMDA receptor-mediated signal cascade appears to be implicated in the MDMA-induced behavioral sensitization and cognitive impairment.

P3-N-066

Fluoxetine and paroxetine but not fluvoxamine reduce methamphetamine preference

YUKIO TAKAMATSU, YUKIKO SAKAKI, YOKO HAGINO, HIDEKO YAMAMOTO, KAZUTAKA IKEDA

Division of Psychobiology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan.

The monoamine transporters are the main targets of methamphetamine (METH). Recently, we showed that fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), inhibited METH conditioned place preference (CPP). Our data suggest that SERT inhibition decreases the rewarding effects of METH. To further test this hypothesis, in the present study, we investigated the effects of fluoxetine and other SSRIs paroxetine and fluvoxamine on METH CPP in C57BL/6J mice. In counterbalanced CPP tests, the intraperitoneal (i.p.) administration of 100 mg/kg fluvoxamine prior to that of 2 mg/kg METH i.p. failed to inhibit METH CPP, whereas pretreatment with 20 mg/kg fluoxetine and 20 mg/kg paroxetine abolished the CPP for METH. These data suggest that not SERT but other molecules whose activities can be modulated by fluoxetine and paroxetine but not fluvoxamine are involved in reducing METH CPP by fluoxetine and paroxetine. These results also indicated that fluoxetine and paroxetine, widely used medications for depression, may be also useful tools for treating METH dependence.

P3-N-067

Effect of methylphenidate on excess extra-vesicular dopamine-induced dopaminergic neurotoxicity

MASATO ASANUMA[1], TAIZO KITA[2], TOSHIYUKI HINA[3], IKUKO MIYAZAKI[1], NORIO OGAWA[1], YOSHIHISA KITAMURA[3,4], TOSHIAKI SENDO[3,4], YUTAKA GOMITA[3,4]

[1]Dept. of Brain Sci., Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Okayama, Japan, [2]Lab. of Pharmacol., Kyushu Nutrition Welfare Univ. Grad. Sch. of Food and Nutrition, Kitakyushu, Japan, [3]Dept. of Clin. Pharmacol. and Pharmacy, Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Okayama, Japan, [4]Dept. of Hospital Pharmacy, Okayama Univ. Hospital, Okayama, Japan

Methylphenidate (MPD) is clinically used for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), although it is a commonly prescribed psychostimulant. The drug exerts therapeutic efficacy by its inhibitory effects on dopamine (DA) transporter that elevates in the brain of AD/HD patients. However, little is known about dopaminergic neurotoxicity by long-term MPD treatment. The neurotoxicity of DA quinone formation by auto-oxidation of DA has been recently focused as dopaminergic neuron-specific oxidative stress. More recently, we have revealed the involvement of DA quinone formation also in methamphetamine (METH)-induced neurotoxicity in vitro and in vivo. In the present study, we examined effect of MPD on excess extra-vesicular DA-induced dopaminergic neurotoxicity after METH injection in mouse brain. Post-treatment with single dose of MPD prevented single METH injection-induced striatal DA deficits in the cytosolic fraction at Day 3, but not in the vesicular subcellular fraction. Moreover, the MPD post-treatment significantly blocked METH-induced hyperthermia and attenuated elevation of quinoprotein (index of quinone formation) in the striatum. These results suggest that MPD exerts protective effects against excess extra-vesicular DA-induced dopaminergic neurotoxicity by its inhibition of DA transporter at early stage, and prevent METH-induced cytosolic DA decrease by inhibition of DA efflux at later stage. It is of interest that the treatment of MPD alone caused vesicular DA metabolism and quinoprotein elevation in the striatum, and hyperthermia. Further study using cultured dopaminergic neurons under investigation will clarify the mechanism of these paradoxical effects of MPD.

P3-N-068

Mechanisms for methamphetamine-induced behavioral cross-sensitization to MK-801.

Tomohiro Abekawa, Kouki Ito, Tukasa Koyama

The department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Introduction.This study examined the mechanisms for the development and expression of a high dose of methamphetamine(METH)-induced cross-sensitization to an uncompetitive NMDA receptor antagonist, MK-801. Method. Locomotor activity and extracellular glutamate levels were examined using infrared sensor and in vivo microdialysis, respectively.Glutamate levels were measured using HPLC. This study was conducted in accord with a guide for the care and use of laboratory animals regulated by Hokkaido University School of Medicine. Results.METH, at 2.5 mg/kg but not 1.0 mg/kg, produced a delayed increase in glutamate levels in the mPFC; this delayed increase was repeated on both day 1(1st injection) and day 9(5th injection). The delayed increase in glutamate levels was inhibited by the perfusion with a dopamine D1 receptor antagonist, SCH-23390 in the mPFC, suggesting that the higher dose of METH-induced delayed increase in glutamate levels in the mPFC can be mediated via the stimulation of dopamine D1 receptors by the METH-induced increased dopamine in this region. METH, at 2.5 mg/kg but not 1.0 mg/kg, developed behavioral cross-sensitization to MK-801(0.2 mg/kg). Differently from the cross-sensitization to MK-801, METH, even at the lower dose, developed behavioral sensitization to METH(0.15 mg/kg). At the expression of behavioral cross-sensitization to MK-801 in the METH(2.5 mg/kg) group, a challenge injection of MK-801 induced an enhanced increase in glutamate levels in the mPFC. Conclusion. A high dose of METH-induced delayed increases in glutamate levels in the mPFC and MK-801-iunduced acute increases in glutamate levels in this region may be related to the development and the expression of behavioral cross-sensitization to MK-801, respectively.

P3-N-069

Risperidone attenuates MDMA-induced hyperthermia in rats

KATSUTOSHI SHIODA[1,2], Koichi Nisijima[1], Tatsunori Iwamura[3], Kyoko Kubojima[1], Tatsuki Yoshino[1], Satoshi Kato[1]

[1]Department Psychiatry, Jichi medical University, Tochigi-Ken, Japan, [2]Miyakozi-Shinryozyo, Fukushima-Ken, Japan, [3]Gifu Pharmaceutical University, Gifu-Ken, Japan, [4]Department of Hospital Pharmacy, Jichi Medical School

MDMA is a recreational drug that has become increasingly popular in Western countries. The use of MDMA by young people has increased in Japan. Life-threatening hyperthermia occurs with MDMA overdose. Since MDMA produces the acute and massive release of 5HT and DA from nerve endings, it is sometimes assumed that MDMA-induced hyperthermia is a consequence of 5HT and DA release and the subsequent stimulation of 5HT and DA receptors involved in thermoregulation. Considering these hypotheses, we investigated whether MDMA-induced hyperthermia is attenuated by risperidone, a potent DA and 5HT $_2$ receptor antagonist in rats.Male Wistar rats were used in all experiments. Risperidone 0.5mg/kg (other antagonists) or saline was intraperitoneally injected 15min prior to the subcutaneous administration of MDMA 10mg/kg, and rectal temperature was measured every 30 min.MDMA induced an acute and strong increase in rectal temperature, but the increase in rectal temperature was significantly attenuated by pretreatment with risperidone from 30 min until 120min after MDMA administration. The D $_1$ receptor antagonist SCH23390 attenuated MDMA-induced hyperthermia, but the D $_2$ receptor antagonist L-741626 failed to attenuate the hyperthermia. The $5TH_{1A}$ receptor antagonist WAY did not attenuate MDMA-induced hyperthermia. The $5HT_2$ receptor antagonist ketanserine (5mg/kg) attenuated MDMA-induced hyperthermia, and $5HT_{2A}$ receptor antagonist ritanserine attenuated the hyperthermia. The 5HT $_{2C}$ antagonist SB242084 and $5HT_{2B/2C}$ antagonist SB206553 did not attenuate MDMA-induced hyperthermia.These results suggest that risperidone attenuated MDMA-induced hyperthermia due to D $_1$ and $5HT_{2A}$ receptor antagonist action, and that risperidone may be useful for the treatment of MDMA-induced hyperthermia.

P3-N-070

Modification of cocaine-induced hyperactivity by serotonin$_{1A}$ receptor agonist/antagonist in mice

SHIGEO NAKAMURA[1], YUKIO AGO[1], AIKO HAYASHI[1], AKEMICHI BABA[2], TOSHIO MATSUDA[1,3]

[1]Laboratories of Medicinal Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Laboratories of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Division of Experimental Disease Model, The Osaka-Hamamatsu Joint Research Center For Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

Since cocaine increases the extracellular levels of dopamine (DA) and serotonin (5-HT) in the brains of rodents by its inhibition of the DA transporter and 5-HT transporter, respectively, it is considered that the locomotor stimulant effect of cocaine may be mediated by DA and 5-HT system. Concerning the 5-HT system, previous studies show that 5-HT_{1A} receptor agonist and antagonist modify the cocaine-induced behavioral and neurochemical effects in the rats. However, the role of the 5-HT system in the effects of cocaine has not been studied in the mice. The present study examined the effects of the 5-HT_{1A} receptor agonist osemozotan and the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY100635 on cocaine-induced locomotor stimulant effect in mice, and a microdialysis study in the prefrontal cortex of mice was also carried out to study the neurochemical mechanism. A single administration of cocaine increased locomotor activity in ddY mice. This effect was attenuated by osemozotan and enhanced by WAY100635. The neurochemical study showed that cocaine-induced increase in the extracellular levels of 5-HT was attenuated by osemozotan and enhanced by WAY100635. In contrast to 5-HT release, cocaine-induced increase in the extracellular DA levels was not affected by WAY100635, although it was enhanced by osemozotan. These results demonstrate that 5-HT_{1A} receptors modifies the locomotor stimulant effect of cocaine in mice, and suggest that the prefrontal 5-HT system, rather than DA system, plays a key role in the effect of cocaine.

P3-N-071

Effects of antiepileptic drugs on cognitive impairments after repeated ECS-induced seizures in rats

NORIAKI HIDAKA[1], Bingjin Li[2], Katsuya Suemaru[1,2], Hiroaki Araki[1,2]

[1]Division of Pharmacy, Ehime University Hospital, Ehime, Japan, [2]Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

Objective: Epilepsy is characterized by recurrent seizures due to excessive discharge of cerebral neurons. Patients with epilepsy are at significant risk for the impairment of cognitive function. However, the mechanism for seizure-induced cognitive impairments is not clear. In the present study, we investigated the effect of antiepileptic drugs (AEDs) on interictal cognitive impairments induced by repeated electroconvulsive shock (ECS) in rats. **Methods:** Male Wistar strain rats were administered ECS (100 V, 50 mA, 0.2 sec) once daily for 7 days. AEDs (sodium valproate, sodium phenobarbital, and phenytoin) were injected 30 min before the daily ECS administration. Spontaneous alternation behavior in a Y-maze task and locomotor activity in an open-field apparatus were measured for 8 min session 24hr after the last ECS. Apomorphine (Apo, 0.5 mg/kg, s.c.) induced stereotyped behavior was measured 24 hr after the last ECS. **Results:** Spontaneous alternation behavior was significantly impaired and locomotor activity was significantly enhanced in ECS-induced seizure group compared with those of sham group. Pretreatment of sodium valproate, sodium phenobarbital, and phenytoin, which were inhibited generalized tonic-clonic seizure, improved these changes induced by repeated ECS. Apo-induced stereotyped behavior was significantly increased in ECS-induced seizure group compared with that of sham group. **Conclusions:** These results suggest that spontaneous alternation impairment and hyperactivity induced by repeated ECS were suppressed by seizure inhibition, and dopaminergic receptor mechanism may be responsible for these phenomena.

P3-N-072

Differential effects of psychological stress and physical stress on sleep pattern in rats

Ranji Cui, Bingjin Li, Katsuya Suemaru, Hiroaki Araki

Department of Clinical Pharmcology and Pharmacy, Neuorscience.Ehime University

Growing evidences suggest that stress has been strongly implicated in the regulation of sleep. However the exact relationship between stress and sleep has not been clear yet. In the present study, we investigated the effects of two different kind of stress, physical and psychological stress induced by communication box method on sleep patterns in rats and further elucidated the possible mechanism of these changes. Sleep pattern was recorded using EEG and EMG for 3hr immediately after 1 hour applied stress. Although in the physical stress group the duration of rapid eye movement (REM) sleep has not been affected, rapid REM sleep, non-REM sleep and the REM numbers were significantly suppressed , the sleep latency, REM latency were prolonged compared to the control group. On the other hand, interestingly in psychological stress rats the number of REM sleep did not have any affected, the REM latency was decreased, however total REM sleep, non-REM sleep and the duration of REM sleep were increased significantly compared to those of control group. These findings suggest the sleep in response to physical stress and psychological stress are regulated by two completely different mechanisms. These results will be useful for revealing further relationship between sleep and stress.

P3-N-073

The newly synthesized linoleic acid derivative DCP-LA selectively activates PKC-ε

TAKESHI KANNO, TAKAHIRO YAGUCHI, TOMOYUKI NISHIZAKI

Department of Physiology, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

The present study examined the effect of 8-[2-(2-pentyl-cyclopropylmethyl)-cyclopropyl]-octanoic acid (DCP-LA), a newly synthesized linoleic acid derivative with cyclopropane rings instead of *cis*-double bonds, on protein kinase C (PKC) activity. In the *in situ* PKC assay with a reversed phase high-performance liquid chromatography, DCP-LA significantly activated PKC in PC-12 cells in a concentration (10 nM-100 μM)-dependent manner, with the maximal effect at 100 nM, and the DCP-LA effect was blocked by GF109203X, a PKC inhibitor, or a selective inhibitor peptide of the novel PKC isozyme PKC-ε. Furthermore, DCP-LA activated PKC in HEK-293 cells, that was inhibited by siRNA against PKC-ε. In the cell-free PKC assay, of the 9 isozymes examined here DCP-LA most strongly activated PKC-ε, with over 7-fold potency greater than other PKC isozymes, in the absence of dioleoyl-phosphatidylserine and 1,2-dioleoyl-*sn*-glycerol; instead, the DCP-LA action was inhibited by dioleoyl-phosphatidylserine. DCP-LA also activated PKC-γ, a conventional PKC, but to a much lesser extent as compared with that for PKC-ε, by a mechanism distinct from PKC-ε activation. DCP-LA, thus, serves as a selective activator of PKC-ε, possibly by binding to the phosphatidylserine binding site on PKC-ε. The results of the present study may provide fresh insight into lipid signaling in PKC activation.

P3-N-074

THE *CIS*-UNSATURATED FREE FATTY ACID DERIVATIVE HEPBA REGULATES a7 NICOTINIC ACH RECEPTOR TRAFFICKING

TAKAHIRO YAGUCHI, TAKESHI KANNO, TOMOYUKI NISHIZAKI

Department of Physiology, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan

The present study investigated α7 nicotinic ACh receptor trafficking controlled by HEPBA ($C_{17}H_{24}O_3$), a newly synthesized derivative of *cis*-unsaturated free fatty acid. A lower concentration of HEPBA (100 nM) potentiated currents through α7 nicotinic ACh receptors expressed in *Xenopus* oocytes, reaching 150 % of basal levels 40 min after 10-min treatment. Higher concentrations of HEPBA (1-30 μM), on the other hand, depressed the currents during treatment. Both the potentiating and depressing effects were inhibited by KN-93, a selective inhibitor of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), but they were not affected by GF109203X, a selective inhibitor of protein kinase C (PKC), or H-89, a selective inhibitor of protein kinase A (PKA). In the subcellular distribution analysis of α7 nicotinic ACh receptors for rat hippocampal slices, HEPBA increased membrane surface expression of the receptors, and the effect was also inhibited by KN-93. In the CaMKII assay using a reversed phase HPLC, HEPBA significantly activated CaMKII. Taken together, it appears that HEPBA regulates α7 nicotinic ACh receptor trafficking via a CaMKII pathway.

P3-N-075

Effects of ferulic acid on the memory impairment induced by buthionine sulfoximine in mice.

TAKAYOSHI MAMIYA[1], TAKAMASA ASANUMA[1], MITSUO KISE[2], KEIKO MORIKAWA[2], YUKIHIKO ITO[2], HIROMICHI AOTO[2], MAKOTO UKAI[1]

[1]Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Meijo University, Nagoya, Japan, [2]FANCL Corporation, FANCL Research Institute, Yokohama, Japan

We recently reported that pre-germinated brown rice (PGBR) prevents β-amyloid peptide $(A\beta)_{25\text{-}35}$-induced learning and memory impairment in mice. However, the detail neuronal mechanism of this effect remains unclear. $A\beta_{25\text{-}35}$ is known to induce oxidative stress in the brain, which is assumed to play important roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Therefore, we investigated the effect of ferulic acid, which is present in large amounts in PGBR, on learning and memory impairment induced by buthionine sulfoximine (BSO: 0.64 mg/mouse, i.c.v.), a γ-glutamylcysteine synthetase inhibitor, in mice. In the water-finding, Y-maze and novel object recognition tests, ferulic acid attenuated the BSO-induced impairment of learning and memory. Furthermore, we observed that ferulic acid dose-dependently reversed the BSO-induced increase in expression of protein carbonyls, a marker of oxidative damage of proteins. These results suggest that ferulic acid in PGBR attenuates memory impairment and peroxidation by BSO in mice.

P3-N-076

Performance of rats on a successive delayed matching-to-sample task with visual and auditory stimuli

YUJI TSUTSUI, Kayo Nishizawa

Faculty of Symbiotic Systems Science, Fukushima University, Fukushima, Japan

This study examined rats' ability for short-term memory of visual and auditory stimuli by training them to perform a delayed successive matching-to-sample task using both visual and auditory stimuli. Each of the paired stimuli (S1-S2) was presented successively and in order with a delay interval (1, 3, or 5 sec) between S1 and S2. The four kinds of S1 and S2 combinations were as follows: Light-Light, Light-Tone, Tone-Tone, and Tone-Light. The rats had to press one of two levers (the right lever or the left lever) depending on the combination of the stimuli: When the modality of S1 was identical to that of S2, pressing the right lever was rewarded with a food pellet, and when the modality of S1 was different from that of S2, pressing the left lever was rewarded in the same manner. The accuracy of the discrimination decreased as a function of the length of the delay interval between S1 and S2. A steeper forgetting curve was shown when a light stimulus was presented as S1 than when a tone stimulus was presented as S1. This result suggests that rats are able to store auditory information for a longer duration than visual information.

P3-N-077

Oligomeric β-amyloid strongly impaired the spatial memory via cholinergic dysfunction

SHIN ISHIKANE, KATSUNORI IWASAKI, YOSHITAKA YOSHIMITSU, TAKUYA WATANABE, SEIJI FUKUOKA, MISATO YOSHIKAWA, NOBUAKI EGASHIRA, KENICHI MISHIMA, MICHIHIRO FUJIWARA

Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Fukuoka University, Fukuoka, Japan

Despite extensive molecular and histochemical evidences that support a central role for the β-amyloid proteins (Aβ) in the genesis of Alzheimer's disease (AD), the specific forms of Aβ show neutotoxicity in vivo have not been identified. In previous experiments using primary cell cultures of hippocampal neurons, aggregated Aβ showed apoptosis and it enhanced by the co-treatment with hypoxia condition. In the present study, the effects of oligomeric and aggregated Aβ on both the memory disturbances and hippocampal ACh release were compared in rats. Just after the cerebral ischemia, oligomeric Aβ was injected for 7 days in one group and aggregated Aβ injected the other group. Memory disturbance was evaluated by 8-arm radial maze. Hippocampal ACh release and apoptosis were also investigated. The degree of the memory disturbances induced by oligomeric Aβ was rather stronger than aggregated Aβ. The hippocampal ACh release also decreased strongly by oligomeric Aβ but mildly by aggregated one. The hippocampal apoptosis in the brain was appeared only in the case of aggregated Aβ injected. Pharmacological studies demonstrated that donepezil and memantine, which are thought to be general drugs for AD, significantly improved both oligomeric and aggregated Aβ-induced disturbances of spatial memory. Nilvadipine did not improve the oligomeric Aβ-induced memory disturbances but improved the aggregated Aβ-induced one. Nilvadipine inhibited the incidence of apoptosis. These results suggest that oligomeric form of Aβ may strongly affect the neurotransmitter mechanism by its neurotoxicity at the early phase of AD model. Aggregated form of Aβ caused the same changes via apoptosis at relatively late phase of AD model.

P3-N-078

Nicotine and ethanol activate PKA in striatal neurons via dopaminergic synapses

YUICHIRO INOUE[1,2], Lina Yao[2,3], F. Woodward Hopf[2], Antonello Bonci[2], Sawako Inoue[1,2], Toshifumi Kishimoto[1], Ivan Diamond[2,3]

[1]Department of Psychiatry, Nara Medical University, Nara, Japan, [2]Ernest Gallo Clinical & Research Center, Dept. of Neurology, UCSF, California, USA, [3]CV Therapeutics, California, USA

Tobacco and alcohol are most widely used and show serious co-morbidity. The mesolimbic dopamine system mediates nicotine and ethanol reinforcement, but the responsible cell signaling mechanisms are poorly understood. Nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) are highly expressed on ventral tegmental midbrain dopamine (VTA) neurons, with relatively low expression in nucleus accumbens striatal (NAcb) neurons. Dopamine receptors (D1 and D2) are expressed on NAcb neurons. Thus, nicotine could affect NAcb neurons indirectly by activating VTA neurons and releasing dopamine in the NAcb. To investigate this possibility in vitro, we established primary cultures containing neurons from VTA or NAcb alone or as co-cultures. Nicotine increased CRE-mediated gene expression only in co-cultures; this increase was blocked by nAChR or dopamine receptor antagonists. Further, low concentrations of nicotine and ethanol in combination only increased gene expression in co-cultures, and this increase was blocked by nACh, dopamine, or adenosine receptor antagonists, or PKA inhibitors. These results suggest that nicotine activated midbrain neurons, causing release of dopamine which stimulated dopamine receptors on striatal neurons, and that low concentrations of nicotine and ethanol in combination activated striatal neurons through combination between dopamine and adenosine receptors. These data may provide a novel cellular mechanism, whereby combined use of tobacco and alcohol may enhance the reinforcing effect in humans, increasing the risk for developing co-addiction.

P3-N-079

Coenzyme Q_{10}, α-lipoic acid and ferulic acid destabilize preformed β-amyloid fibrils in vitro.

KENJIRO ONO[1], MIE HIROHATA[1], KAZUHIRO HASEGAWA[2], HIRONOBU NAIKI[2], MASAHITO YAMADA[1]

[1]Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University, Kanazawa, Japan, [2]Department of Pathology, Fukui University, Fukui, Japan

Inhibition of the formation of β-amyloid fibrils (fAβ), as well as the destabilization of preformed fAβ in the CNS would be attractive therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease (AD). We reported previously that nordihydroguaiaretic acid (NDGA) and wine-related polyphenol, myricetin (Myr) inhibit fAβ formation from Aβ and destabilize preformed fAβ in vitro. Using fluorescence spectroscopic analysis with thioflavin T and electron microscopic studies, we examined the effects of coenzyme Q_{10} (CoQ_{10}), α-lipoic acid (LA) and ferulic acid (FA) on the formation, extension, and destabilization of fAβ at pH 7.5 at 37 degree in vitro. We next compared the anti-amyloidogenic activities of these compounds with NDGA and Myr. CoQ_{10}, LA and FA dose-dependently inhibited fAβ formation from amyloid β-peptide (Aβ), as well as their extension. Moreover, they destabilized preformed fAβs. The overall activity of the molecules examined was in the order of: NDGA = Myr > CoQ_{10} = FA > LA. CoQ_{10}, LA and FA could be key molecules for the development of therapeutics for AD.

P3-N-080

Effect of cilostazol on learning and memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35) in mice.

OSANAO TAKIGUCHI[1], MASAYUKI HIRAMATSU[1,2], HIROMASA MORI[3]

[1]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Graduate School of Environmental and Human Sciences, Meijo University, Nagoya, Japan, [2]Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, Nagoya, Japan, [3]Cardiovascular Research Therapeutic Application Development Group Otsuka Pharmacetical Co.,Ltd.

Cilostazol was developed as a selective inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 (PDE3). The anti-platelet and vasodilator properties of cilostazol have been extensively characterized and are considered to contribute to a variety of clinical effects such as intermittent claudication and recurrent stroke. Furthermore, cilostazol strongly inhibits apoptotic cell death by scavenging hydroxyl radicals and intracellular ROS. In this study, we investigated the effect of cilostazol on learning and memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35) in comparison with aspirin. Learning and/or memory impairment was observed in the Y-maze test and the step-down type passive avoidance test 5 and 7 days after treatment with β-amyloid peptide (25-35) (9 nmol/mouse, i.c.v.), respectively. After repeated administration of cilostazol or aspirin (30 and 100 mg/kg, p.o.) once a day for 4 or 6 days, cilostazol or aspirin (30 and 100 mg/kg, p.o.) challenge was administered 60 min before the behavioral testing on the 5th or 7th day. Cilostazol prevented learning and/or memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35), while aspirin did not have such effects. Furthermore, single administration of cilostazol had no such effect. These findings suggest that cilostazol has a neuroprotective effect on β-amyloid peptide (25-35)-induced learning and/or memory impairment. The mechanisms by which cilostazol inhibits β-amyloid peptide (25-35)-induced neurotoxicity remain to be elucidated.

P3-N-081

Cholinergic regulation of adult hippocampal neurogenesis

SADAHARU KOTANI[1], TOSHIHIKO YAMAUCHI[1], TETSUYUKI TERAMOTO[2], HIROO OGURA[1]

[1]Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd, Ibaraki, Japan, [2]Eisai London Research Laboratories Ltd.

In adult hippocampus, neural progenitor cells give rise to neurons throughout life, and the neurogenesis is modulated by various intrinsic and extrinsic factors. Recent report showed that lesion of septal cholinergic nuclei projecting to hippocampus suppressed the survival of newborn cells in the dentate gyrus (DG) of hippocampus. We determined whether pharmacological treatment to activate or inhibit the cholinergic system could modulate hippocampal neurogenesis. BrdU was injected to label dividing cells before the drug treatment. Immunohistochemical analysis was performed in normal rats chronically treated with an acetylcholinesterase inhibitor donepezil or a muscarinic acetylcholine receptor blocker scopolamine for four weeks. Donepezil increased, but scopolamine decreased, the number of BrdU-positive cells in the DG as compared with the control. Neither drug altered the percentage of BrdU-positive cells that were also positive for a neuronal marker NeuN, nor net population of proliferative cells labeled with proliferating cell nuclear antigen. These results indicate that donepezil enhances and scopolamine suppresses the survival of newborn neurons in the DG without affecting neural progenitor cell proliferation and the neuronal differentiation. We also found that donepezil enhanced, and scopolamine suppressed, the expression levels of phosphorylated cAMP response element binding protein (CREB), which is involved in cell survival, in the DG. These results suggest that the central cholinergic transmission acts to enhance the survival of newborn neurons in the DG via CREB signaling.

P3-N-082

Effects of streptozotocin-induced diabetes on fear memory and spatial working memory in mice

YURIE CHIBA, SHIGEO MIYATA, NAOKO YAMADA, SHOKO HIRANO, JUNZO KAMEI

Department of Pathophysiology and Therapeutics, Hoshi University, Tokyo, Japan

It is well accepted that diabetic patients have the higher prevalence of several psychiatric problems such as cognitive impairment, anxiety disorder, and depression. In the animal studies, it has been reported that experimental diabetes impairs the learning abilities of spatial memory. However, in the several reports using passive avoidance test, experimental diabetes enhances the learning performance. To clarify whether diabetes enhanced the learning abilities of fear memory, we investigated the effects of streptozotocin-induced diabetes on the learning performance in the conditioned fear test in mice. We also tested the ability of spatial working memory by the Y-maze test. Furthermore, the acetylcholine (ACh) and choline contents in the amygdala, hippocampus and frontal cortex were measured. Diabetic mice showed significant increase in freezing behavior in the conditioned fear test without changes in electric foot-shock sensitivities. In contrast, the spontaneous alteration behavior in the Y-maze test was significantly impaired in diabetic mice. The ACh contents were significantly increased in the amygdala in diabetic mice. The choline contents were significantly decreased in the hippocampus in diabetic mice. In the frontal cortex, ACh and choline contents were not different between non-diabetic and diabetic mice. Based on these results, we suggest the possibility that diabetes impairs spatial learning performance but enhances fear memory. The functional changes in cholinergic systems in the amygdala and hippocampus may underlie the alteration of learning abilities in diabetic mice.

P3-N-083

Control of microglial neurotoxicity via β-adrenergic receptors

KENJI ONO, Emi Sato, Makoto Sawada

Department of Brain Functions, Division of Stress Adaptation and Protection, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan

Microglia, macrophage-like cells in the brain play immunological roles in phagocytic activities and secretion of soluble factors such as chemokines, cytokines and neurotrophic factors. Microglia play important roles in the development, differentiation, and maintenance of neural cells and are thought to communicate with neural cells partly via several neurotransmitters. Microglia express β-adrenergic receptors, but their functions are not known. In this study, we examined the expression and a possible function of β-adrenergic receptor subtypes in microglia. We showed that microglia expressed mRNA of β1, β2 and β3-adrenergic receptors, whereas macrophages expressed β2-adrenergic receptor mRNA only. Stimulation of microglial β-adrenergic receptors with β-adrenergic receptor agonists including norepinephrine resulted in an increase of intracellular cAMP and IL-1β mRNA expression. These effects were prevented by β-adrenergic receptor antagonists such as propranolol. β-adrenergic stimulation inhibited nuclear translocation of NFκB p50 and consecutive secretion of inflammatory cytokines including IL-1β, IL-6 and TNFα activated by LPS treatment. β-adrenergic stimulation also prevented LPS-induced ROS formation by microglia. Finally, we demonstrated that β-adrenergic stimulation decreased neurotoxic activity of LPS-activated microglia on N18 mouse neuronal cells. These results suggest a possibility that β-adrenergic innervation may control neurotoxicity of activated microglia in brain.

P3-N-084

The phosphorylation of Ser^{40} of tyrosine hydroxylase has no effect on the stability of the enzyme

AKIRA NAKASHIMA[1], Yoko Kaneko[1], Keiji Mori [1], Toshiharu Nagatsu[2], Akira Ota[1]

[1]Dept. of Physiol, Fujita Health Univ. Sch. of Med., Toyoake, Aichi, Japan, [2]Dept. of Pharmacol, Fujita Health Univ. Sch. of Med., Toyoake, Aichi, Japan

It is well known that the phosphorylation of tyrosine hydroxylase (TH) at Ser^{40} is critical in regulating the catalytic activity of the enzyme. However, the influence of the phosphorylation of Ser^{40} on the intracellular stability of TH protein has not been investigated. The purpose of this study was to estimate such a possibility. Although the treatment of rat pheochromocytoma cell line PC12 cells with forskolin increased the amount of TH phosphorylated at Ser^{40} in the cells, it did not affect the amount of TH protein in the cells. Next, human TH type 1 (hTH1) of wild-type and a mutant missing the first 52 amino acid residues were expressed as histidine-tagged forms in PC-12 cells, and then the cells were treated with forskolin. However, the phosphorylation of hTH1 at Ser^{40} did not affect the amount of the wild-type hTH1 protein in PC-12 cells. Finally, wild-type and a mutant Ser^{40} of which was replaced by Asp (S40D, a mimic of TH phosphorylated at Ser^{40}) were expressed as histidine-tagged forms or untagged forms in PC-12 cells. Neither histidine-tagged nor untagged forms showed any difference in their amounts of wild-type hTH1 and S40D hTH1 proteins in the cells. Collectively, these results indicate the fact that the phosphorylation of Ser^{40} does not affect the stability of TH protein in PC-12 cells. However, we still do not deny the possibility that the successive phosphorylation of Ser^{19} and Ser^{40} may affect the intracellular stability of TH protein.

P3-N-085

Dopamine quinone-related neurotoxicity and potential neuroprotective agents

IKUKO MIYAZAKI, MASATO ASANUMA, NORIO OGAWA

Dept. of Brain Sci., Okayama Univ. Grad. Sch. of Med., Dent. and Pharmaceut. Sci., Okayama, Japan

Recently, the neurotoxicity of dopamine quinone formation by auto-oxidation of excess extra-vesicular dopamine has been focused as dopaminergic neuron-specific oxidative stress. In the present study, we examined dopamine quinone-related neurotoxicity induced by excess cytosolic free dopamine in vitro and in vivo using dopaminergic CATH.a cells and L-DOPA-treated hemi-parkinsonian mice, and screened dopamine quinone-quenching and neuroprotective agants. In CATH.a cells, dopamine treatment dose-dependently increased levels of quinoprotein (protein bound quinnone) as an index of quinone formation. This elevation of quinoprotein was blocked by the pretreatment of BHA, inducer of NAD(P)H: quinone oxidoreductase-1 (NQO-1). Furthermore, elevation of intrinsic free dopamine by the treatment with tetrahydrobiopterin (BH4) and vesicular monoamine transporter blocker ketanserin increased quinoprotein formation. Repeated L-DOPA administration markedly increased striatal quinoprotein levels specifically in the lesioned side of hemi-parkinsonian mice, but not in the intact side. These results suggest that excess amount of cytosolic dopamine outside of the synaptic vesicles, especially in damaged dopaminergic nerve terminals, is easily oxidized to cytotoxic dopamine quinone. Some anti-parkinsonian drugs showed protective effects against these dopamine quinone neurotoxicities in dopamine-treated CATH.a cells and in the lesioned striatum of L-DOPA-treated parkinsonian models. Furthermore, we found that several agents possess dramatic quenching effects on dopamine semiquinone using in vitro generating system. These anti-dopamine quinone agents may be potentially therapeutic drugs to diminish long-term L-DOPA treatment-induced quinone toxicity.

P3-N-086

MMP-2/9 deficient mice show reduced responses to METH in behavioral changes and dopamine release

HIROYUKI MIZOGUCHI[1,2], KIYOFUMI YAMADA[1,2], MINAE NIWA[1], AKIHIRO MOURI[1], TOMOKO MIZUNO[1], YUKIHIRO NODA[1,4], ATSUMI NITTA[1], SHIGEYOSHI ITOHARA[5], YOSHIKO BANNO[3], TOSHITAKA NABESHIMA[1]

[1]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan, [2]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Division of Life Sciences, Graduate School of Natural Science & Technology, Kanazawa University, [3]Department of Cell Signaling, Gifu University Graduate School of Medicine, [4]Division of Clinical Science in Clinical Pharmacy Practice, Management and Research, Faculty of Pharmacy, Meijo University, [5]Laboratory for Behavioral Genetics, Brain Science Institute (BSI), Riken

Matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors (TIMPs) function to remodel the pericellular environment. Here we investigated whether the MMP/TIMP system is involved in rewarding the effects of and sensitization to methamphetamine (METH) in mice, in which the remodeling of neural circuits may play a crucial role.Acute METH treatment caused a marked increase in locomotor activity, and repeated METH treatment resulted in its sensitization in wild-type mice. There was no difference in spontaneous locomotor activity or single METH-induced hyperlocomotion among wild-type, MMP-2 deficient [MMP-2-(-/-)] and MMP-9 deficient [MMP-9-(-/-)] mice. However, both MMP-2-(-/-) and MMP-9-(-/-) mice showed a significantly reduced locomotor activity during repeated METH treatment compared with wild-type mice. Regarding METH reward, METH-induced CPP was significantly attenuated in MMP-2-(-/-) and MMP-9-(-/-) mice compared with wild-type mice. Consistent with behavioral changes, METH-induced increases in extracellular dopamine levels in nucleus accumbens (NAc) were reduced in MMP-2-(-/-) and MMP-9-(-/-) mice compared with wild-type mice. Moreover, [^{3}H]dopamine uptake into striatal synaptosomes was reduced in wild-type mice after repeated METH treatment, but the METH-induced changes in [[^{3}H]dopamine uptake were significantly attenuated in MMP-2-(-/-) and MMP-9-(-/-) mice. These results suggest that MMP-2/-9 play a crucial role in the METH-induced sensitization and rewarding effect by regulating METH-induced dopamine release in NAc.

P3-N-087

Behavioral pharmacology of plant-derived substances (16): Interaction between menthol and nicotine

Toyoshi Umezu

Environmental Chemistry Division, National Institutue for Environmental Studies

Menthol (ME) is a major flavor additive for cigarettes. The previous studies have shown that ME promotes ambulation of mice, and that neurotransmitter dopamine may be involved in the effect of ME. Nicotine (NI), a major psychoactive constituent found in cigarettes, has also been known to have effects on mouse ambulation and dopamine system. However, the interaction between ME and NI has not been known yet. Thus the present study examined their interaction on mouse ambulation. An effect of single administration of NI on mouse ambulation was examined first. Then role of nicotinic cholinergic receptor for the NI effect was examined using nicotinic cholinergic antagonist mecamylamine. Effects of combined administration of NI and dopamine uptake inhibitor bupropion were examined to clarify role of dopamine for the NI effect. Then effects of combined administration of ME and NI were examined. In addition, effecst of NI and ME on extracellular dopamine were examined using in vivo microdialysis.

P3-N-088

Measurement of striatal dopamine release in the freely moving rat with wireless voltammetry

MAKI KAGOHASHI[1], Syunjirou Moizumi[2], Kenji Yoshimi[1,2], Taizo Nakazato[2], Shigeru Kitazawa[2]

[1]Departmentt of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan , [2]Department of Physiology , Juntendo University School of Medicine, Tokyo,Japan

In vivo voltammetry has been used for measuring neurotransmitter releases in the striatum of behaving rats. In a conventional wired system, however, task freedom was restricted by cables connecting the head and the measurement system. To overcome the difficulty, we developed a wireless voltammetry system and its sensitivity was examined *in vitro* (reported in JSNP, 2005). In this study, we reduced its size and weight, and applied it to measurement of striatal dopamine concentration in the freely moving rat. With the new wireless system, we were able to dectect dopamine increases in the striatum after administrations of L-DOPA and 2-phenylethylamine (a dopamine releaser). We further found in a resident-intruder test that striatal dopamine signals in resident rats increased gradually in response to an intruder and peaked several minutes after the exposure. The results suggest that the wireless system is applicable to measurement of dopamine release in various natural situations, such as social interaction.

P3-N-089

Behavioural characterization of different dopamine D1-like receptors against the D2-like antagonist

KATSUNORI TOMIYAMA[1,2], CHIEKO KAWADA[2], YAEKO OKUDA[3], MITSUHIKO MATSUMOTO[3], NORIAKI KOSHIKAWA[2], JOHN WADDINGTON[4]

[1]Life Science, Nihon University ARISH, Tokyo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan, [3]Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Nihon University School of Dentistry, Tokyo, Japan, [4]Molecular & Cellular Therapeutics and RCSI Research Institute, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

Though orofacial movements are known to be regulated critically by D1-like dopamine receptors and by D1-like:D2-like interactions, these processes remain poorly understood. This uncertainty is exacerbated by evidence for putative D1-like receptors that are linked not only to adenylyl cyclase [AC] but also to phosphoinositide [PI] hydrolysis. Using a novel method, we have characterized four topographies of orofacial movement together with head and vibrissae movements (Hd and Vb respectively) in the mouse. As an AC specific D1-like agonist SK&F 83822 and as a PI specific D1-like agonist SK&F 83959 were applied. Also, their effects were characterized using the D1-like antagonist SCH 23390 (SCH), the D2-like antagonist YM 09151-2 (YM) and the combination of these antagonists. For SK&F 83822, vertical jaw movements (Jv) and tongue protrusions (Tg) were antagonised by SCH but not by YM, with the two antagonists together having no greater effect than SCH alone; conversely, for SK&F 83959 Jv and Tg were antagonised by YM but more so by SCH, with the two antagonists together having no greater effect than SCH alone. For SK&F 83822, horizontal jaw movements (Jh) and incisor chattering (Ct) were released by YM but not by SCH, with SCH reversing the effect of YM when given together. Conversely, for SK&F 83959, Jh and Ct were not influenced by SCH or YM, whether given alone or in combination. For both SK&F 83822 and SK&F 83959, Hd and Vb were antagonised by SCH and by YM, with SCH and YM having additive antagonist effects when given together. These results suggest the further evidence of the functional difference of AC-coupled and PI-coupled D1-like receptors and also the different patterns of D1-like:D2-like receptor interaction.

P3-N-090

Effect of memantine on 3,4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA)-induced hyperthermia

KYOKO KUBOSHIMA[1], KOICHI NISHIJIMA[2], KATSUTOSHI SIODA[2], TATSUNORI IWAMURA[3], TATSUKI YOSHINO[4], SATOSHI KATO[2]

[1]Department of Psychiatry, Graduate School, Master Course of Medical Science, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, [2]Department of psychiatry, Jichi Medical University, Tochigi, Japan, [3]Gifu Pharmaceutical University, Gifu, Japan, [4]Department of Hospital Pharmacy, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

Introduction:3,4-Methylenedioxymethamphetamine(MDMA, 'ecstacy') is an amphetamine derivative that has become increasingly popular as a recreational drug in recent years, and deaths of patients due to hyperthermia after using MDMA have been reported. There is no pharmacologically specific treatment. Memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist, has neuroprotective activity and is used clinically to treat Alzheimer's disease in Western countries. In the present study, we evaluated whether memantine attenuated hyperthermia due to MDMA in rats.Method:In an experiment 1, memantine (10 mg/kg and 20 mg/kg) or saline was administered intraperitoneally to rats 30 min before subcutaneous injection of MDMA (10 mg/kg). In an experiment 2, MDMA (10 mg/kg) was administered subcutaneouslly to rats, and memantine (10 mg/kg and 20 mg/kg) was administered intraperitoneally to rats 30 min later. Rectal temperature of rats was measured every 30 minutes.Results:When MDMA was injected, the rectal temperature of the rats increased to 42 C°, but pretreatment with memantine significantly suppressed the increase in body temperature in a dose-dependent manner. Even when memantine was injected after administration of MDMA, the highest body temperature of the rats was suppressed in the memantine group, compared with the saline administration group. Conclusion:Memantine may suppress the increase in rectal temperature induced by MDMA via their NMDA receptor blocking activity, but the precise mechanism remains to be determined. In any case, the results of the present study suggest that memantine will be useful for the treatment of hyperthermia induced by MDMA.

P3-N-091

Involvement of the serotonergic system in impulsive behaviors of an animal model for AD/HD

TAKU YAMAGUCHI[1], Hiroko Togashi[2], Kohtaro Konno[1], Hirokazu Matsuzaki[1], Yu Ohmura[1], Machiko Matsumoto[1], Takeshi Izumi[1], Mitsuhiro Yoshioka[1]

[1]Department of Neuropharmacology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan, [2]Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Science University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

Attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) is an early-onset neuropsychiatric disorder in children, associated with inattention and/or hyperactivity/impulsivity. Some clinical reports indicated that impulsivity in children with AD/HD was ameliorated by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). We have previously proposed juvenile stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP/Ezo) as an appropriate animal model of AD/HD, based on symptomatic features. In the present study, we pharmacologically investigated possible involvement of the serotonergic system in impulsive behaviors of male SHRSP.

SHRSP/Ezo were bred in our laboratory. Age-matched (6 week-old) Wistar-Kyoto rats (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR) were used as genetic controls. Impulsive behaviors of SHRSP were evaluated by the elevated plus-maze (EPM) test.

SHRSP significantly increased both the time spent in open arms and the total arm entry compared to WKY and SHR in the EPM test. Fluvoxamine, one of the SSRIs, dose-dependently decreased both the time spent in open arm and the total arm entry in SHRSP, compared to WKY.

These findings demonstrated that low anxiety level and hyperlocomotion observed in the EPM test might underlie the impulsive behavior in juvenile SHRSP. Furthermore, ameliorating effects of a SSRI on impulsive behaviors could indicate that the serotonergic mechanisms may contribute to the impulsivity which is an AD/HD-like symptomatic behavior, in this animal model for AD/HD.

P3-N-092

Effect of H1 receptors blockage on social isolation-induced behavioral changes

EIKO SAKURAI, FEIYONG JIA,HONGMEI DAI, MOTOHISA KATO, TOMOHIRO OKUDA, ATSUO KURAMASU, NOBUYUKI OKAMURA, TAKEHIKO WATANABE, KAZUHIKO YANAI

Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate school of Medicene

Many evidences have shown that histaminergic neurotransmission has been implicated in the pathophysiology of stress-related psychiatric diseases including schizophrenia and depression. There are substantial evidences that early life events influence brain development and subsequent adult behaviors. It plays an important role in certain psychiatric disorders including schizophrenia and depression. Early social isolation rearing from the age of weaning (typically 21-28 days) into adulthood has been often used as an appropriate environmental factor to produce animal models with negative symptoms of schizophrenia. On the basis of the neuron toxicity of METH, we hypothesize that repeated METH treatment could deteriorate the cognitive dysfunction in isolated mice. The main aim of this study is to demonstrate the effects of METH on social isolation stress-caused cognitive impairment in a battery of tasks including object recognition, acoustic fear conditioning, Morris water maze and passive avoidance test. Furthermore we investigated the effects of pyrilamine (an H1 anragonist) and clozapine (an atypical antipshotic), and thioperamide (the prototypic H3 antagonist) on cognition in morbid states of the established schizophrenic mouse model. Furthermore, donepezil, an effective medicine in patients with Alzheimer's disease, was used as a positive control. Repeated methamphetamine injection further deteriorates learning and mnemonic dysfunction in social isolation mice. In this state, blockade of histamine H1 rather than H3 receptor improves the learning and mnemonic ability. This study suggest that blockade of histamine H1 can improve learning and mnemonic performance in a model of schizophrenia, though it impairs memory in normal conditions.

P3-N-093

Stimulation of proliferation by GABAergic signals in murine neural progenitor cells

Masaki Fukui, Keisuke Tamaki, Kohei Yoshida, Yukio Yoneda

Graduate School of Natural Scisnce and Technolgy

In the present study, we have attempted to evaluate the possible modulation by signals mediated by gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors (GABAR) of the cellular proliferation activity in neural progenitor cells prepared from neocortex of 15.5-day-old embryonic ddY mice. Cells were collected from lower layer after percoll density gradient centrifugation of homogenates, followed by culturing in DMEM/F12 medium containing 10 ng/mL human epidermal growth factor (EGF) for 10 days *in vitro* (DIV) with a half-medium change every 2 days. Total RNA was individually extracted from cells before and after cultivation for 10 DIV, followed by reverse transcription polymerase chain reaction analysis using primers specific for each GABAR subunit. The preparations before cultivation were immunoreactive to nestin but not to either microtubule-associated protein-2 or glial fibrillary acidic protein, while *in vitro* culture of these cells resulted in the formation of round spheres with similar immunoreactivities in the presence of EGF within 10 DIV. Cells before cultivation expressed mRNA for $\alpha_{1\text{-}5}$, $\beta_{1\text{-}3}$, $\gamma_{2,3}$ and δ subunits of ionotropic GABAR ($GABA_AR$) and for metabotropic $GABA_BR1$ and $GABA_BR2$ subunits, but not for α_6 and γ_1 subunits of $GABA_AR$. In cells cultured for 10 DIV, mRNA expression was seen for $\alpha_{2\text{-}5}$, $\beta_{1,3}$ and $\gamma_{1\text{-}3}$ subunits of $GABA_AR$ in addition to $GABA_BR1$ and $GABA_BR2$ subunits, but not for other $GABA_AR$ subunits. Moreover, a significant increase was induced in the mitochondrial activity in cells exposed to the $GABA_AR$ agonist muscimol and the $GABA_BR$ agonist baclofen at 100 μM for consecutive 10 DIV, respectively. These results suggest that both $GABA_AR$ and $GABA_BR$ may be functionally expressed in neural progenitors before differentiation to modulate their proliferation activity.

P3-N-094

Metabotropic glutamate receptors expressed in murine neural progenitor cells

KOHEI YOSHIDA, KEISUKE TAMAKI, MASAKI FUKUI, SAYAKA MAEDA, YUKIO YONEDA

Graduate School of Nature Science and Technology, Kanazawa, Japan

We have attempted to evaluate the possible modulation of the cellular functionality by metabotropic glutamate receptors (mGluRs) expressed in neural progenitor cells prepared from neocortex of 15.5-day-old embryonic ddY mice. Cells were collected from lower layer after percoll density gradient centrifugation of homogenates, followed by culturing in DMEM/F12 medium containing human epidermal growth factor (EGF) for 10 days *in vitro* (DIV) with a half-medium change every 2 days. Under these in vitro cultivation conditions, round spheres were formed with clustered cells within 2 to 4 DIV. These cells were immunoreactive to nestin but not for microtubule-associated protein 2 or glial fibrillary acidic protein when determined before and after cultivation for 10 DIV. Total RNA was individually extracted from cells before and after cultivation for 10 DIV, followed by reverse transcription polymerase chain reaction analysis using primers specific for each mGluR isoform. Cells before cultivation were found to express mRNA for different isoforms of group I, II and III mGluR subtypes, with almost similar expression profiles in cells cultured for 10 DIV. However, a significant decrease was induced in the mitochondrial activity and total areas of neurospheres in cultures exposed to the group mGluR III agonist L-AP4, but not to group I and II mGluR agonists, at 100 μM for consecutive 10 DIV, with lactate dehydrogenase release being unchanged. This inhibition was dependent on the concentration of L-AP4 used at a concentration range of 5 to 100 μM and significantly prevented by the group III mGluR antagonist CPPG. These results suggest that group III mGluR subtype may be functionally expressed in neural progenitor cells before differentiation to modulate their proliferation activity.

P3-N-095

Enhanced expression of RNase-L via NMDA receptor activation in cortical neurons in vitro and in vivo

CHIE SUGIYAMA[1], YUKIO YONEDA[2], KIYOKAZU OGITA[1]

[1]Dept. Pharmacol, Setsunan Univ, Osaka, Japan, [2]Lab. Mol. Pharmacol., Kanazawa Univ. Grad. Sch. Nat. Sci. Tech., Kanazawa, Japan

Glutamate neurotoxicity is established to result from activation of Ca2+-dependent processes in vivo and in vitro. RNase-L activation is known to contribute to the apoptotic loss of neuronal cells. To evaluate involvement of RNase-L in glutamate-induced neuronal death, in this study, we examined the effects of glutamate exposure on expression of RNase-L in primary cultured cortical neurons of mice and in adult mice. Cerebral cortex was dissected in 15 days-old fetal mouse to obtain neural cells. Cultured cortical neurons (12 DIV) obtained were exposed to glutamate for 15 min at 100 μM. We first examined the effect of glutamate exposure on expression of RNase-L. RT-PCR analysis revealed that glutamate was effective in increasing the level of RNase-L mRNA at least 2-12 h after treatment. The increase in expression of RNase-L was abolished by the NMDA receptor antagonist MK-801. To determine RNA cleavage in the neurons after glutamate exposure, the total RNA (2.0 μg) was subjected to agar electrophoresis. Cleaved-rRNA was markedly increased 4-12 h after the exposure. The RNA cleavages were completely prevented by MK-801. In vivo experiment, mice at the age of 3 w were injected with NMDA (50 mg/kg, i.p.). NMDA was effective in increasing the level of RNase-L mRNA in the frontal cortex, but not in the hippocampus, on days 1-3 after the treatment. There results suggest that the activation of NMDA receptor enhances expression of RNase-L in cortical neurons.

P3-N-096

High throughput $[Ca^{2+}]_i$ assay with rat primary cultured neurons

KAZUMI KOGA, TOSHIFUMI KIMURA, YUKI IWAHORI, HISASHI OHTA

Banyu Pharmaceutical Co., LTD.

Objective; In drug discovery, a targeted receptor is often expressed in cell lines to study its function as well as its ligands. However, these cell lines usually have overexpressed receptors, thus behaviors of ligands to these system might be different from those to native receptors expressed in target tissues. We studied if high throughput assay system was applicable to primary cultured cells from animals. We used primary neurons from rat cerebellum and $[Ca^{2+}]_i$ mobilization as functional read out. Methods; Cerebellar granule neurons (CGNs) were prepared from postnatal day 7. CGNs were used at 8-10 days in vitro. We used Ca^{2+} indicator, Fluo-3 AM and Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) for detection of $[Ca^{2+}]_i$ changes. In case of antagonist assay, drug was applied 5 minutes prior to agonist. We chose metabotropic glutamate receptor (mGluR) agonists and antagonists for these assays because L-glutamate is one of the major excitatory neurotransmitters and Gq-coupled group I mGluRs were present in the cerebellum. Results; Dose dependent increases in $[Ca^{2+}]_i$ evoked by application of L-glutamate and S-DHPG were detected in the CGNs prepared in the 96 well plates by FLIPR. We used this assay to determine which subtypes of receptors were responsible for S-DHPG induced responses. The responses were blocked by combination of mGluR1 and mGluR5 antagonist. These results demonstrated that high throughput multi well $[Ca^{2+}]_i$ detection system was applicable to not only cell lines overexpressed receptors but also primary cultured cells with native receptors. The use of native receptors with primary cultured cells may be beneficial to confirm effects of ligands before testing in vivo.

P3-N-097

A potentiator of AMPA receptors, PEPA, accelerates the extinction of fear memory in mice

KO ZUSHIDA, KEIJI WADA, MASAYUKI SEKIGUCHI

Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan

PEPA is an allosteric potentiator of AMPA-type glutamate receptors. Here we report that PEPA accelerates the extinction of contextual fear memory in mice. Mice (C57Bl/6J, male, 8-12 weeks old) were administered with PEPA (30 mg/kg, i.p.) or vehicle 15min before the extinction learning session. These mice were once returned to their home cage and re-exposed to the box (without shock) 24hr (extinction training) and 72hr (extinction test) after contextual fear conditioning. The duration of their freezing response in the box was measured. In the vehicle-administrated mice, the duration was reduced by the repetitive exposures of them to the box. It indicated that our protocol induced extinction of contextual fear memory in mice. The reduction was accelerated in the PEPA-administrated mice. This accelerating action of PEPA upon the extinction of contextual fear memory was completely blocked by the pretreatment of mice with NBQX, an AMPA receptor antagonist. Thus, it was suggested that PEPA accelerates the extinction of fear memory through AMPA receptors. On the other hand, PEPA failed to influence freezing behavior for this task when injected immediate after the extinction training session. Based on these results, it is suggested that the effect of PEPA on the extinction of fear memory is, at least in part, due to facilitation of the acquisition, but not consolidation, of extinction learning.

P3-N-098

Importance of lighting condition in maternal care as well as the offspring's anxiety and memory

SHIGERU TOKI[1], SHIGERU MORINOBU[1], AKIHIRO IMANAKA[1], SHIGETO YAMAMOTO[1], SHIGETO YAMAWAKI [1], KEN-ICHI HONMA[2]

[1]Department of psychiatry and neuroscience, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima university, Hiroshima, Japan, [2]Department of physiology, Hokkaido university graduate school of medicine, Hokkaido, Japan

Background: Early rearing environment plays a role in the development of stress vulnerability, memory and cognition. Although early lighting condition (ELC) is also involved in these neuronal developments through the maternal and offspring's behavior, the influence of ELC has not been fully elucidated. Thus, we examined whether ELC affected maternal care of dam and the subsequent neurodevelopment of the offspring. Methods: Prolonged dark phase cycle (PDC) and prolonged light phase cycle (PLC) were administered from postnatal day 2 to 14. Throughout this period, circadian rhythmicity and maternal care of dams were investigated. In the adulthood, we measured the anxiety-like behavior, social interaction, object recognition, and corticosterone response to stress in offspring, with hippocampal expression of NMDA receptor mRNAs. Results: PDC induced impaired circadian rhythmicity and decreased maternal care in dam, compared with normal LC and PLC. PDC markedly increased anxiety-like behavior, decreased social interaction and object recognition, inhibited the corticosterone feedback in offspring later in life. Furthermore, hippocampal levels of NR2B mRNA in rats subjected to PDC were significantly lower.Conclusions: These findings suggest that ELC affects mother-infant interaction and subsequently, at least in part, alters the offspring's neurobehavioral development.

P3-N-099

Release of tissue plasminogen activator in the nucleus accumbens by drugs of abuse

MINA ITO, TAKU NAGAI, HIROYUKI MIZOGUCHI, KAZUHIRO TAKUMA, KIYOFUMI YAMADA

Laboratory of Neuropsychopharmacology, Division of Life Sciences, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

Tissue plasminogen activator (tPA), a serine protease, catalyzes the conversion of plasminogen to plasmin. We have previously demonstrated that tPA plays an important role in the rewarding effects of morphine and methamphetamine. In the present study, we investigated the changes in extracellular tPA activity in the NAc after treatment with morphine, nicotine and methamphetamine by using in situ zymography. Single morphine (3 and 10 mg/kg, s.c.) and nicotine (0.5 and 1.0 mg/kg, s.c.) treatment significantly increased the extracellular tPA activity 0.5 h after the treatment. Repeated nicotine (0.5 mg/kg for 5 days) and methamphetamine (1 mg/kg for 5 days) treatment also increased the release of tPA in the NAc. We confirmed that no caseinolytic activity was detected when plasminogen was omitted from the overlay matrix. Moreover, nicotine and morphine failed to increase the caseinolytic activity in tPA-/- mice. The effect of nicotine was completely inhibited by pretreatment with nicotinic acetylcholine receptor antagonist mecemylamine. Moreover, the effects of nicotine and morphine were completely inhibited by pretreatment with dopamine D1 antagonist SCH23390 (0.01 mg/kg) and dopamine D2 antagonist raclopride (0.1 mg/kg). Our findings suggest that tPA is released into the extracellular space from the postsynaptic neurons in the NAc by drugs of abuse via the activation of dopamine D1 and D2 receptors.

P3-N-100

Apomorphine into the i.c.v. attenuates CPA induced by naloxone in a single morphine exposure

Yoichi Kawasaki[1], Hiroaki Araki[2], Toshiaki Sendo[1], Yutaka Gomita[1]

[1]Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Okayama University Graduate School of Medical, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan, [2]Division of Pharmacy, Ehime University Hospital

It has been well established that morphine cause rapid withdrawal by opioid receptor antagonist in rodents. We reported that apomorphine such as dopamine receptor antagonists attenuated on conditioning place aversion (CPA) induced by naloxone in single morphine-treated rats. In present study, we examines the mechanism of dopaminergic system on the naloxone-induced CPA in rats. We used that the apparatus consisted of two chambers with floors covered with wire mesh and check-pattern sandpaper squares, as described by Kawasaki et al. (Brith. J, Pharmacol., 2005). By the injection into the amygdala and the nucleus accumbens, apomorphine significantly attenuated naloxone-induced CPA. In conclusion, this study suggest that the dopamine receptor plays a role in the motivational component of withdrawal from acute dependence on morphine. It is conceivable that opiate withdrawal involve the amygdala and the nucleus accumbens in acutely dependent subjects.

P3-N-101

Effects of nociceptin on β-amyloid peptide (25-35)-induced learning and memory impairment

MASAYA MIWA[1], HIROAKI TAMURA[2], TOSHITAKA NABESHIMA[3], MASAYUKI HIRAMATSU[1,2]

[1]Laboratory of Neuropsychopharmacology, Graduate School of Environmental and Human Sciences, Meijo University, Nagoya, Japan, [2]Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, Nagoya, Japan, [3]Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Nociceptin, also known as orphanin FQ, is an endogenous heptadecapeptide that binds to opioid receptor like-1 (ORL1) receptors. Nociceptin and ORL1 receptor play important roles in several physiological functions in the CNS, such as pain, anxiety, locomotion, and learning and memory. In the previous studies, we reported that high-doses of nociceptin impaired learning and/or memory, and these effects were blocked by nocistatin, naloxone benzoylhydrazone and [NPhe^1]nociceptin(1-13)NH_2. On the other hand, low-doses of nociceptin improved the scopolamine- or mecamylamine-induced impairment of learning and memory, but these improving effects were not blocked by these antagonists. In this study, we investigated the effect of nociceptin on the learning and memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35) using the Y-maze and step-down type passive avoidance tests. The Y-maze and passive avoidance tasks were performed 5 and 10-12 days after the injection of β-amyloid peptide (25-35) (9 nmol/mouse, i.c.v.), respectively. Nociceptin (1 and/or 10 fmol/mouse, i.c.v.) significantly improved the impairment of learning and/or memory. Moreover, we investigated whether or not nociceptin improves the learning and/or memory impairment induced by β-amyloid peptide (25-35) in ORL1 receptor knockout mice. In spite of the lack of ORL1 receptors, the sub-fmol doses of nociceptin (0.01 and/or 0.1 fmol/mouse, i.c.v.) were also able to improve the impairment of learning and/or memory in ORL1 knockout mice. These results clearly indicate that there is a novel mechanism underlying these ameliorating effects, and these effects are not mediated via an ORL1 receptor-dependent mechanism.

P3-N-102

Increase in galanin mRNA abundance in several hypothalamic nuclei by fasting

TAKESHI NIKI, TOMOHIRO SHIIYA, HIROSHI HIGUCHI

Division of Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata University, Niigata, Japan

Hypothalamic neuropeptides affect critical functions in regulation of feeding behavior and homeostasis of body weight. Fasting changes the gene expression of orexigenic neuropeptides such as NPY, AgRP, orexin and MCH, and/or anorexigenic ones such as CART and POMC in hypothalamus. Among various neuropeptides, galanin, an orexigenic neuropeptide, mRNA was increased remarkably in mouse hypothalamus by 2 day-fasting, which was detected by RT-PCR. Galanin peptide is known to stimulate feeding behavior, reduce energy expenditure and regulate release of metabolic hormones. In this study, we investigated fasting-induced change in tissue distribution pattern of galanin mRNA expression in mouse brain by using in situ hybridization (ISH). C57BL/6N mice were fasted for 50 hr with free access to water and then sacrificed. The brains were dissected or sliced to perform RT-PCR or ISH by specific galanin probes. RT-PCR showed that galanin mRNA level was increased significantly by 30 % by fasting in whole hypothalamus, while NPY and AgRP mRNA expression were increased by 100 % and 150 %, respectively, in arcuate nucleus (ARC). ISH analysis indicated that galanin mRNA-containing neurons could be detected in the dorsomedial nucleus (DMN), ARC, lateral hypothalamus (LH) and periformic area (PeF) in hypothalamus, in the preoptic medial nucleus in preoptic area and locus coeruleus in pons. Fasting increased the galanin mRNA level in the DMN, LH and PeF, but tended to decrease in the ARC. There was no change in other area. These findings suggested that increase in galanin gene expression in DMN, LH and PeF is important for fasting-induced feeding behavior and metabolic processes.

P3-N-103

Altered pattern of light-induced gene expression in the SCN in PACAP-deficient mice

CHIHIRO KAWAGUCHI[1], NORIHITO SHINTANI[1], YASUSHI ISOJIMA[2,3], RIE TSUCHIDA[1], HITOSHI HASHIMOTO[1,4], YUKIHIKO SUGIMOTO[5], KATSUYA NAGAI[2], AKEMICHI BABA[1]

[1]Laboratory of Molecular Neuropharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, Japan, [2]Institute of Protein Research, Osaka University, Osaka, Japan, [3]Genomic Science Center, RIKEN, Kanagawa, Japan, [4]Center for Child Mental Development, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan, [5]Department of Physiological Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japan

Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) is a member of the vasoactive intestinal polypeptide (VIP)/secretin/glucagon family of neuropeptides and highly expressed in the nerve terminal of the retinohypothalamic tract, a monosynaptic pathway from retina to the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN) where the master clock of mammalian circadian rhythms locates. We previously revealed that light-induced phase advance at late subjective night, but not phase delay at early subjective night, was significantly decreased in PACAP-deficient mice ($PACAP^{-/-}$) compared with wild-type mice (WT). In this study, to clarify the molecular mechanisms conferring the abnormality of phase advance in $PACAP^{-/-}$, we examined the SCN-specific gene profiling responsive to light stimulation (20 lx, 30 min).

In situ hybridization technique revealed that $PACAP^{-/-}$ express normal light induction of *period 1* (a strong candidate gene to regulate the phase advance) or *prokineticin 2* (one of the output molecules in the SCN) at late subjective night. Microarray analysis indicated that, of about 22000 genes, 296 genes were suppressed, while 85 genes were induced, by light treatment in WT. In $PACAP^{-/-}$, such responses to light were remarkably weakened (62, 28 genes were suppressed or induced, respectively). These results suggest that the reduction of gene expression changes produced by light in $PACAP^{-/-}$ might be responsible for the abnormal phase advance.

P3-N-104

Morphological aberration of hippocampal synapse in HCNP precursor transgenic mouse

Noriyuki Matsukawa[1], Koji Takada[1], Yoshifumi Arai[2], Hideo Shimizu[3], Kosei Ojika[1]

[1]The Department of Neurology, Nagoya City University, Nagoya, Japan, [2]The Department of Clinical Pathology, Nagoya City University, Nagoya, Japan, [3]The Core Laboratory, Nagoya City University, Nagoya, Japan

Aβ is considered as the underlying contributor for potential pathogenesis of Alzheimer disease. The genetically-modified mouse of Aβ, however, has not revealed neurofibrillary tangle, neuronal death and Hirano inclusion bodies, which are specific pathological findings of Alzheimer brain. We have previously demonstrated that hippocampal cholinergic neurostimulating peptide (HCNP) and its precursor protein induce acetylcholine synthesis,participate the inhibition of phosphorylated Erk, accumulate in Hirano inclusion bodies and involve in the disorder of memory in Alzheimer and model mouse of memory dysfunction. To examine directly the involvement of HCNP and its precursor protein in memory formation, we generated the conditional transgenic mouse of HCNP precursor protein, driven by αCaMKII promoter. We obtained 10 genetically-modified strains, 9 males and one female, of which 5 established germ line, 4 males and one female. After identifying them as genetically-modified model by southern blot, in situ hybridization, western blot, we confirmed the morphological aberration of apical dendrites and pyramidal neurons in hippocampus. These results suggest that HCNP and its precursor protein might be one of key molecules to maintain the plasticity of dendritic synapse formation in hippocampus.

P3-N-105

Antidepressant-like effects of glucagon-like peptide-2 in the forced swim test in mice.

TAKASHI IWAI, Yuko Kasuya, Saori Narita, Kazushi Jin, Jun-Ichiro Oka

Lab. Pharmacol., Fac. Pharm. Sci., Tokyo Univ. Science, Chiba, Japan

Proglucagon-derived glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is produced in enteroendocrine cells and neurons. GLP-2 regulates energy absorption and epithelial integrity in the gastrointestinal tract. We have shown that GLP-2 improved scopolamine- and concussive brain injury-induced amnesia in mice, whereas GLP-2 action in emotional behavior has not yet been studied. In the present study, we investigated whether GLP-2 regulates depression-like signs in the forced swim test (FST). Male ddY mice were treated with GLP-2 or phosphate-buffered saline (i.c.v.). The mice were exposed to a 5-min swim in a test session on the 2nd day following a 15-min swim in a training session on the 1st day, and immobility time during the period on the 2nd day was measured. Various sorts of drugs were treated 15 min before GLP-2 treatment. Treatment of GLP-2 (6 μg/mouse) significantly decreased immobility time in the FST. In the same experimental schedule, imipramine, tricyclic antidepressant, did not affect immobility time. Pretreatment of metergoline (nonselective 5-HT receptor blocker), NAN-190 (5-HT_{1A} receptor blocker), parachlorophenylalanine (5-HT synthetic inhibitor) and yohimbine (α_2 receptor blocker) significantly increased immobility time in the GLP-2 treated mice. These results suggest that GLP-2 has relatively rapid antidepressant-like effects through modulation of 5-HT_{1A} and α_2 receptors.

P3-N-106

Circadian changes of neurotrophin levels in various brain regions of young rats

RITSUKO KATOH-SEMBA[1], Chiaki Nakagawa[1], Michiko Hamatake[1], Masako Tsuzuki[1], Satoshi Ichisaka[2], Yoshio Hata[3]

[1]Inst Dev Res, Aichi Human Ser Ctr, Kasugai, Japan, [2]Div Neurobiol, Tottori Univ, [3]Div Integrative Biosci, Tottori Univ Grad Sch Med, Yonago, Japan

The entrainment of intrinsic rhythm to environmental one is important in forming the sleep-awake rhythm that is generated during postnatal development. The disturbance of the rhythm formation is reported to cause functional impairment of the brain, resulting in autism-like behaviors in some cases. In adulthood, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is known to be one of the factors necessary for forming circadian rhythms. We have reported that BDNF showed maximal levels at circadian times (CT) 6 and 14 in the adult rat hippocampus while the levels were the highest during CT2-CT6 in the neocortex and cerebellum. Here we examined circadian changes of BDNF and neurotrophin-3 levels in 14-day-old male rats. Generally, the concentrations of BDNF were high in the dark phase and low in the light phase in all regions examined; in particular, a clear change was found in the hippocampus and neocortex (maximal levels at CT14-18). Unexpectedly, neurotrophin-3 (NT-3) in the neocortx was high in the light phase and no changes were observed in other brain regions. An eight-hour phase advance of the light-dark cycle (LD) caused an increase in NT-3 levels in the entorhinal cortex including the piriform and amygdaloid nuclear complex 12 h after the light advance. In the neocortex, BDNF increases during the postnatal development whereas NT-3 decreases. The two factors are known to be associated with dendritic growth of neurons in the developing neocortex. Thus, it is noteworthy that, in such a brain region, levels of BDNF and NT-3 are markedly influenced by the LD cycle in young rats.

P3-N-107

Transcriptional regulation of neurotrophin-3 (NT-3) gene by Sp3 and Sp4 in neurons

DAICHI HARA, NAOKI ISHIMARU, AKIKO TABUCHI, MASAAKI TSUDA

Department of Biological Chemistry, Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

Neurotrophin-3 (NT-3), a neurotrophin member, plays crucial roles in neuronal development, function and plasticity. Previous studies have demonstrated that NT-3 gene transcription is driven by alternative promoters A and B, located upstream of exons 1A (EIA) and 1B (EIB), respectively. However, in contrast to the well-characterized mechanism for transcription of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene, the transcription factors and DNA elements that drive NT-3 gene transcription remain to be identified. In this study, we have analyzed the promoter region of the NT-3 gene and have found that an NT-3 transcript containing EIB is predominantly expressed in cortical neurons which preferentially utilize promoter B, and two tandemly repeated GC-boxes, located between -100 and -60 base pairs within promoter B, are required for the transcription. Electrophoretic mobility shift analysis and chromatin immunoprecipitation assays revealed that both specificity protein (Sp)3 and Sp4 were able to bind to the Sp1 binding sequences within the GC-boxes. Expression of dominant negative Sp3 and Sp4 siRNA in cortical neurons reduced the activity of the NT-3 gene promoter. Overexpression of Sp1 family members, especially Sp4, resulted in an increase of the NT-3 gene promoter. Taken together, these findings indicate that NT-3 gene transcription is regulated by Sp1 family members and shows the identification of the target gene for Sp4 that is enriched in brain.

P3-N-108

Necessity but not sufficiency of neuronal NOS for genipin-induced neuritogenesis in PC12 cells

KENZO CHIBA[1,3], MATSUMI YAMAZAKI[1], HIDESHI IHARA[2]

[1]Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan, [2]Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka Prefecture University, Osaka, Japan, [3]Organization for Frontier Research, Hokuriku University

We have previously reported that a natural iridoid compound, genipin, has neuritogenic activity in several types of neuronal cell lines which are expressed NO synthases(NOSs) in the resting state. PC12h cells mainly expressed neuronal NOS(nNOS) in the resting state, could be induced neurite outgrowth, but PC12 cells, the parental cell line of PC12h cells, less expressed nNOS could not be induced neuritogenesis by genipin. Therefore in this study, we have analyzed the necessity of nNOS in the neuritogenesis induced by genipin using PC12 and PC12h cells and nNOS transfecting PC12 cells. For generating stable cell lines expressing nNOS, PC12 cells were infected with lentiviruses containing rat nNOS gene. As observed in PC12h cells, nNOS-expressed PC12 cells(nNOS/PC12 cells) could be induced neurite outgrowth by genipin, but parental PC12 cells could not be induced it. When PC12 cells were primed by nerve growth factor(NGF), NGF-primed PC12 cells expressed nNOS which could be detected by western blotting , and could be induced significant neurite outgrowth. However, the degree of the neuritogenic activity observed in nNOS/PC12 cells was not so higher than that of NGF-primed PC12 cells and PC12h cells. Furthermore both NO donor and membrane-permeable cGMP analog induced neurite outgrowth in NGF-primed PC12 cells and PC12h cells, but not in PC12 cells. These results suggest that nNOS is essential for genipin-induced neuritogenesis, but not sufficient. Therefore, it seems that the neuritogenesis induced by NGF and genipin require the induction of the downstream signaling components of NOS such as soluble guanylate cyclase and protein kinase G or some other components in parallel with the induction of nNOS.This work was supported by MEXT. FRONTIER(2005-2009).

P3-N-109

Genipin induces anti-apoptotic modulation through NO-cGMP pathway in 6-hydroxydopamine-treated cells

MATSUMI YAMAZAKI[1], KENZO CHIBA[1,2]

[1]Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University, Kanazawa, Japan, [2]Organization for Frontier Research in Preventive Pharmaceutical Sciences, Hokuriku University

We have demonstrated previously that genipin, a natural iridoid compound, induces neuronal differentiation through NO-cGMP-PKG pathway in PC12h and Neuro2a cells and that genipin exerts protective effect, as another neurotrophic effect, on endoplasmic reticulum (ER) stress-induced cell death using 6-hydroxydopamine (6-OHDA) in Neuro2a cells. In this study, we examined whether genipin modulates apoptosis-related proteins, Bcl-2 and Bax, to protect Neuro2a cells from 6-OHDA-induced cell death through NO-cGMP pathway. Genipin significantly prevented 6-OHDA-induced cytotoxicity estimated by MTT reduction, LDH release and trypan blue staining. Genipin also suppressed the induction of GRP78 protein, a marker of ER stress, in 6-OHDA-treated Neuro2a cells. Furthermore, both an NO donor and a cGMP analog also suppressed the increased GRP78 protein in these cells. It has been reported that 6-OHDA induces apoptotic cell death in several neuronal cells. Therefore, we tested the effects of 6-OHDA and genipin on the cellular levels of Bcl-2 content, an anti-apoptotic protein, and Bax content, a pro-apoptotic protein, in Neuro2a cells. 6-OHDA induced a significant decrease and increase of Bcl-2 and Bax, respectively. Genipin markedly ameliorated the 6-OHDA-induced Bcl-2 reduction and Bax elevation. Similar amelioration was also observed in the cells pretreated with an NO donor or a cGMP analog. These results suggest that the protective effects of genipin on the 6-OHDA-induced cell death is caused by enhancing anti-apoptotic action through NO-cGMP pathway in Neuro2a cells. This work was supported by MEXT. FRONTIER(2005-2009).

P3-N-110

Conditional Transgenic Mouse Lines Carrying Mutated EGF Receptors : Neuro-Behavioral analysis.

HARUNO KUMAGAI[1], TAISUKE KATO[1], KAZUAKI ARAKI[1], NOBUYUKI TAKEI[1,2], HIROYUKI NAWA[1,2]

[1]Mol. Neurobiol., Brain Res. Inst. Niigata Univ., Niigata, Japan, [2]Center for Transdisciplinary Res. Niigata Univ., Japan

Epidermal growth factor (EGF) binds to EGF receptors (ErbB1) and induces growth and proliferation of various types of cells. In addition, we have reported that ErbB1 ligands perturb synaptic development and impair neurobehavioral traits. Although ErbB1 are expressed in various brain regions, the physiological actions of EGF/ErbB1 signaling are still unveiled in the brain and its functions. Here we report the establishment and characterization of conditional transgenic mouse lines expressing mutant ErbB1 genes. We constructed the vectors carrying dominant-negative (DN) and constitutive active (CA) forms of ErbB1 cDNA. DN lacks ErbB1 intracellular kinase domain (689a.a.-1210a.a.) and CA lacks its extracellular ligand binding domain (29a.a.-297 a.a.). The mutated ErbB1 cDNAs were inserted into a vector carrying a CMV-actin-promoter, a loxP-flanked stop cassette, a polylinker site and IRS-promoted EGFP gene. After omitting bacterial plasmid sequence, linearized vector DNAs were injected to fertilized mouse eggs and transgenic mice were generated. To activate the loxP-silenced ErbB1 genes in the specific neurons, these mice were mated with the mice carrying Cre-recombinase gene driven by either alpha-calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (αCaMKII) or glutamic acid decarboxylase (GAD)67 promoter. We observed the fluorescent signals of EGFP in the brain of the transgenic mouse offspring. These mice are currently subjected to neurobehavioral tasks.

P3-N-111

Secondary structure analysis of Humanin, a neuroprotective peptide

TAKAKO NIIKURA[1], TSUTOMU ARAKAWA[2], HIROHISA TAJIMA[1], YOSHIKO KITA[1]

[1]Department of Pharmacology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, [2]Alliance Protein Laboratories, Thousand Oaks, USA

Humanin (HN, MAPRGFSCLLLLTSEIDLPVKRRA) is a neuroprotective peptide that suppresses neuronal cell death caused by Alzheimer's disease-related insults, including amyloid β. Substitution of Ser14 to Gly (S14G-HN) increases neuroprotective potency of HN peptide by 1000 fold in in vitro assays, i.e. HN and S14G-HN are effective at 1-10 μM and 1-10 nM, respectively. Intracerebroventricular injection of S14G-HN ameliorates amnesia caused by amyloid β in mice, while HN shows a marginal tendency of anti-amnesia without statistical significance under the same condition. Here, we have examined secondary structure of S14G-HN and HN by circular dichroism. Structures of HN and S14G-HN were similar with each other both in water and in phosphate buffered saline (PBS), but they assume a different structure in water and PBS. The structures were disordered in water, but drastically altered in PBS. S14G-HN underwent conformational transition in dose- and temperature-dependent manner in PBS. These results suggest that HN may self-associate with itself and/or associate with other molecules through hydrophobic interaction. It supports the hypothesis from in vitro experiments that HN forms oligomer when it exerts neuroprotective action.

P3-N-112

Mechanism and role of the *Bmal1* oscillation

Masaaki IKEDA[1,2], YOSHIHIRO NAKAJIMA[3], MEGUMI KUMAGAI[1,2], Haiyuan Xu[1,2], Fang Yang[1,2], Yoshihiro Ohmiya[3], MASAHIKO NOMURA[1]

[1]Molecular Clock Project, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical School, Hidaka, Saitama, Japan, [2]Dept. of Physiology, Saitama Medical School, Moroyama, Saitama, Japan, [3]Cell Dynamics Res. Group, Res. Inst. for Cell Engineering, AIST, Ikeda, Osaka, Japan

The *Bmal1* mRNA levels undergo a circadian rhythm that is antiphase to the *Per1* and *Cry1* mRNA rhythm in the suprachiasmatic nuclei (SCN) and peripheral tissues in mammals. The oscillation of *Bmal1* mRNA is regulated by Rev-Erbα and RORα via ROR response elements (ROR-RE) in the *Bmal1* promoter. Expression of the *Per1* and *Cry1* genes is regulated by CLOCK/BMAL1 positively, and by PER1/CRY1 negatively via BMAL1/CLOCK binding to the E-box in these promoters. To investigate the mechanism of these clock gene oscillations, we detected the promoter activities of the clock genes using real-time monitoring of the bioluminescence of a reporter gene. The *Bmal1* oscillation in NIH3T3 cells was damped by overexpresson of dominant negative Rev-Erbα or BMAL1 expression constructs. The amplitude of the circadian oscillation of the *Cry1* promoter reporter was reduced by transfection of the dominant negative BMAL1 expression vector. By contrast, negligible changes were observed when the dominant negative Rev-Erbα expression construct was co-transfected with the *Cry1* promoter reporter. These observations indicate that oscillation of genes regulating *Bmal1* is necessary for *Bmal1* oscillation, whereas *Bmal1* oscillation is not necessary for the genes that regulate *Bmal1* .

P3-N-113

Transcriptional of gicerin/CD146 gene and its signaling pathways

EIICHI TAIRA[1], Keiko Kohama[2], Eiichi Tachikawa[1], Kenzo Mizuma[2], Yukiko Kondo[1], Kouichiro Wada[2], Yoshinori Kamisaki[2]

[1]Department of Pharmacology, Iwate Medical University, Iwate, Japan, [2]Deparment of Pharmacology, Graduate School of Dentistry, Osaka University, Osaka, Japan

Gicerin is a cell adhesion molecule that consists of five immunoglobulin-like loops structures in an extracellular domain, a single transmembrane region, and a short cytoplasmic tail. Gicerin participates in neurite extension and structural organization of nervous system. Expression of gicerin is highly observed during development and dramatically decreased after birth. To elucidate the mechanism of regulation of gicerin expression, we cloned a 14kbp mouse gicerin gene. It contains 8kbp gicerin gene composed of 16 exons and 6kbp upstream region. The gene has TATA-less promoter with several Sp1 and a CRE binding site. Cytoplasmic domain generated by alternative splicing of exon 15 results either 63 or 21amino acid. On the other hand, we found that the expression of gicerin in PC12 cells was regulated by NGF. Quantitative-PCR analysis revealed that NGF induced three folds increase of gicerin mRNA. To characterize its promoter region we examined the promoter activity in PC12 cells by luciferase assay. It showed that NGF-induced transcriptional activity of the gicerin promoter was mediated by CRE. PD98059 significantly attenuated the increase of the promoter activity, suggesting the involvement of MAPK pathway. Further study of signaling pathway using U0126 and SB203580 suggests the involvement of p38 and ERK pathway, respectively.

P3-N-114

Inhibitory effects of antidepressants on P2X4 receptor: a novel mechanism in neuropathic pain relief

KENICHIRO NAGATA, MAKOTO TSUDA, KAZUHIDE INOUE

Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Neuropathic pain caused by peripheral nerve injury is characterized as a shooting and burning pain, which is nearly always resistant to known treatments such as NSAIDs or even opioids. Some antidepressants have been reported to be effective for treating neuropathic pain, but the mechanisms are not fully understood. We have recently demonstrated that activating P2X4 receptors in activated microglia plays a key role in the pathogenesis of neuropathic pain, suggesting that blocking P2X4 receptors might be a new therapeutic strategy for neuropathic pain. The aim of the present study was to investigate whether antidepressants modulate function of P2X4 receptors. We stably expressed P2X4 receptors in 1321N1 cells, an astrocytoma cell line lacking functional P2 receptors, and measured intracellular calcium levels ($[Ca^{2+}]_i$) evoked by ATP using a fura-2 ratio imaging system. We found that pretreatment with tricyclic antidepressants (nortriptyline, desipramine, amitriptyline, imipramine, doxepin) inhibit ATP (30 μM)-evoked Ca^{2+} response through rat P2X4 receptors. The inhibitory effect of antidepressants was also observed in Ca^{2+} response by ATP through human P2X4 receptors in a similar fashion. These results demonstrate that some antidepressants inhibit function of P2X4 receptors and suggest that inhibiting P2X4 receptors by antidepressants may be responsible in part for their analgesic effects in the patients of neuropathic pain.

人名索引

A

ABDUL AZIZ JEMAIN IS-1-6
ADOLFO SAIARDI P1-N-074
AI ITO WS-5-3
AIHIDE YOSHINO SP-3-2
P1-B-071
AIKO HAYASHI P3-N-070
AIKO SASAKI P3-B-094
AIZOU FURUKAWA P3-B-020
AJANTA ROY P3-B-045
AKARI HOSOKAWA WS-6-7
AKEMICHI BABA JSP-1-6
O-017
P1-N-098
P3-N-070
P3-N-103
WS-7-2
WS-7-3
AKEO KURUMAJI P1-B-066
AKI NAKAMURA P1-N-083
AKIE ITO P1-B-045
AKIFUMI IKEDA P1-B-092
P3-B-060
AKIHIKO OGURA P1-N-010
AKIHIKO OSHIMA P1-B-007
P1-B-059
SP-6-3
AKIHIKO TAKASHIMA IS-3-7
P1-B-024
AKIHIRO IMANAKA P3-N-098
AKIHIRO ISHII P3-N-006
AKIHIRO MOURI P3-B-057
P3-N-065
P3-N-086
AKIHISA AKAHANE P1-B-017
P1-B-049
P3-B-101
AKIHITO KIKUCHI P1-B-064
P1-B-065
P3-B-066
P3-B-067
AKIKAZU FUJITA P1-N-083
AKIKO ASADA P1-N-009
P1-N-031
AKIKO HARADA WS-2-1
AKIKO HAYASHI P1-B-053
P1-B-054
P1-N-042
P1-N-043
AKIKO IKUTA P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
AKIKO KATO O-015
AKIKO MORIKAWA P3-B-023
AKIKO MORIO P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
AKIKO NAKAGAWA P3-B-075
AKIKO NAKATANI P3-N-047
P3-N-048
AKIKO S SHINGO P3-N-005
AKIKO SAKA WS-1-3
AKIKO SHINGO P3-N-014
AKIKO TABUCHI O-030
O-031
P3-N-107
AKIKO TAMURA WS-4-6
AKIKO WATANABE P1-N-007
AKIKO YAMAMURO P1-N-039
AKIKO YOSHIDA JSP-6-5
P1-N-013
AKINORI NISHI P1-B-086
AKINORI UEKI P1-B-077
AKIO FUKUMORI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
AKIO ITOH IS-3-8
AKIO MINAMI O-022
AKIO SATOW IS-1-9
AKIO WANAKA P1-B-102
P1-N-044
P3-N-013
AKIRA HORI P3-B-028
AKIRA HOUKYOU P3-B-077
AKIRA IJICHI P1-B-025
AKIRA IMAMURA P3-B-022
AKIRA ITO P3-N-044
AKIRA IWANAMI P1-B-036
AKIRA KATO P1-N-029
AKIRA KAWATA OS-5
AKIRA KUSUMOTO WS-6-2
AKIRA MONJI P1-B-001
P1-B-090
AKIRA NAKASHIMA P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
AKIRA NISHIDA P1-B-050
AKIRA OTA P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
AKIRA SANO P1-B-025
P1-B-052
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
AKIRA SAWA O-033
P3-B-013
P3-N-042
P3-N-043
WS-1-5
AKIRA TAKAZAWA P3-B-028
AKIRA WADA P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
AKIYOSHI KAKITA P3-N-030
WS-2-4
AKIYOSHI SAITOH P3-N-055
AN-A KAZUNO P3-B-054
ANDREAS MEYER-LINDENBERG IS-1-5
ANTHONY WYNSHAW-BORIS SP-9-3
ANTONELLO BONCI P3-N-078
AOI HASHIDA P3-B-022
AOI KOUSAKA P1-N-053
P1-N-055
ARLENE STARK O-016
ART PETRONIS JSP-4-5
ARVID CARLSSON PL-1
ASAE OHMORI O-041
ASAKO DOI P3-N-037
ASAKO KOSUGA O-013
P3-B-018
ASAKO OTOMO P1-N-087
WS-7-1
ASAMI SATO P1-B-068
P1-B-070
ASAMI UMINO IS-4-5
P1-B-066
P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
ATSUHIKO IIJIMA P3-B-085
ATSUHIKO OOHIRA P1-N-064
ATSUKO IKENOUCHI P1-B-043
ATSUKO KOYAMA P1-B-095
ATSUKO OTSUKA P3-N-002
ATSUKO SHINOHE P3-B-090
ATSUMI NITTA IS-3-8
JSP-5-1
O-034
P1-N-095
P3-N-039
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-086
ATSUO KURAMASU P3-B-031
P3-N-092
ATSUO SEKIYAMA P1-B-038
SP-6-1
WS-9-4
ATSUSHI NISHIDA P1-B-099
ATSUSHI KAMIYA O-033
WS-1-5
P3-N-042
ATSUSHI KASHIWA IS-4-5
ATSUSHI MISONO O-024
P3-N-058
ATSUSHI MIYAWAKI P3-B-054
ATSUSHI MORI P1-N-080
ATSUSHI NISHIDA P1-B-073
P1-B-074
ATSUSHI SAITO P1-N-091
P3-B-031
P1-B-074
ATSUSHI SUZUKI P1-N-064
ATSUSHI TSUTSUMI P3-B-077
ATSUSHI UDA WS-3-4
AYAKA SUZUKI P1-N-042
P1-N-043
AYAKO KANEDA P3-B-095
P3-B-096
AYAKO KOTANI P3-N-032
AYAKO NUNOKAWA P1-B-013
P1-B-014
P1-B-027
AYAKO SAITO P1-N-079
AYUMI FUKAKUSA JSP-5-4
AYUMI KOBAYASHI P1-B-050
P3-B-052
AYUMI OGATA P1-N-111

AYUMU YOSHIKAWA P1-N-012
AZUSA MIKAMI O-036

B

BENJAMIN FAIRFAX O-044
BINGJIN LI P3-N-071
P3-N-072
BRADLEY T. HYMAN IS-3-5
BRETT A. SCHWEERS O-004
BREWER W SP-5-5
BRIAN DEAN P1-B-051
BYUNG-HWAN YANG IS-4-2
BYUNG-JOO HAM IS-2-3

C

C. R. JONES JSP-6-4
CALABRESE JOSEPH P3-B-047
P3-B-064
CANNON T SP-5-5
CATHY S.J. FANN IS-1-1
IS-1-2
CHANG-HYUK KWON P1-B-088
CHANGSU HAN IS-3-6
CHE-HUI KUO P1-N-006
CHI SUGIYAMA P1-N-090
CHIA-CHI LEE IS-4-1
CHIAKI HARA P3-N-051
P3-N-054
CHIAKI KAMEI O-036
O-039
O-041
CHIAKI NAKAGAWA P3-N-106
CHIBA SACHIE P1-B-029
CHIE ONISHI P1-B-100
CHIE SUGIYAMA P1-N-015
P3-N-095
CHIEKO KAWADA P3-N-089
CHIEKO MITSUHATA P1-N-017
CHIEKO TAKAMIYA WS-2-7
CHIEN-HUA WANG IS-3-4
CHIHARU ABE P1-B-068
P1-B-070
CHIHARU SOGAWA P1-N-017
CHIHARU TAMAGAKI P3-B-038
CHIHIRO AKAZAWA P3-N-021
CHIHIRO HASEGAWA P3-B-043
CHIHIRO ITO P3-B-031
CHIHIRO KAKIUCHI P1-B-053
P1-B-054
CHIHIRO KAWAGUCHI P3-N-103
CHIHIRO NAMIKI P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
CHIHIRO TOHDA O-002
O-005
P1-N-058
CHIHIRO YOKOYAMA P3-B-049
CHIH-MIN LIU IS-1-1
IS-1-2
CHIKA YOKOYAMA P1-B-099
CHIKA KAWAGOE P3-B-009
CHIKA SUMIYOSHI P3-B-045
CHIKA YOSHIZATO P3-B-075
CHIMA MATSUMOTO P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
CHING-PING CHEN IS-3-4
CHISATO TAKAZAWA O-045
CHIUNG-TONG CHEN IS-3-4
CHIZU KANEDA P1-N-062
CHRISTINE A. F. VON ARNIM IS-3-5
CHRISTOPHER ROSS O-019
CHRISTOPHER SINTON P1-B-088
CHUN-HOUH CHEN IS-1-1
CHUNYAN YANG P3-N-053

D

DAEHO KIM IS-4-2
DAICHI HARA P3-N-107
DAIGO IKEGAMI IS-4-8
DAIKI MASAKI P3-B-049
DAISUKE GOTO P3-B-061
P1-B-096
DAISUKE MATSUZAWA P1-B-105
DAISUKE MURAYAMA P1-N-070
DAISUKE OKATOMI P3-N-009
DAISUKE TANAKA O-024
P3-N-058
DAISUKE TSUBOI P1-N-025
WS-3-2
DAISUKE WADA P1-N-080
DANIEL R. WEINBERGER IS-1-5
DAVID M. STERN P1-N-076
DAVID SULTZER P1-B-079
DAWN DARLING SP-9-3
DAYONG WANG P3-N-039
DEAN F. SALISBURY JSP-2-2
DEREK VAN DER KOOY JSP-5-6
DIANNA JOHNSON O-004
DONGDONG YAO P1-N-099
DUNCAN GARY P1-B-008

E

EAGLE YI-KUNG HUANG IS-4-3
EDWARD COOPER O-044
EDWARD G. JONES JSP-4-1
EIICHI MIYACHI P1-N-084
EIICHI TACHIKAWA P3-N-113
EIICHI TAIRA P3-N-113
EIICHIRO NAGATA P1-N-074
EIJI HATTORI P1-B-051
EIJI IKEDA P1-B-076
EIJI MIYOSHI O-010
EIJI NAMBA OS-3
EIJI SHIMIZU P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
EIJI SUZUKI P1-N-005
P3-B-070
EIJI YOSHIDA P1-B-067
EIKO HONAGA P1-B-038
EIKO NAKAHIRA WS-1-7
EIKO SAKURAI P3-N-092
EISHI MOTOMURA P3-B-082
EISUKE MATSUSHIMA P1-B-023
ELIEZER MASLIAH P1-N-099
EMI FURUSATO SP-10-4
EMI KOUSI P1-B-044
EMI KUMAMARU P1-N-105
P3-B-058
P3-B-069
EMI SAKAGUCHI P3-N-026
EMI SATO P3-N-083
EMIKA TOYOMITSU WS-3-3
EMIKO FUKUZAKI P1-N-076
EMIKO MIZUNO P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
EMIKO SENBA P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
ERI HASHIMOTO P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
ERI MAKINODAN P1-B-102
P1-N-044
ERI NARITA P3-N-030
P3-N-040
ERIKA ABE P1-N-035
ERIKA JIN P1-N-054
ERIKO HONDA P1-N-015
ERIKO NAKATANI P3-B-075
ETSUKO KAMEGAYA P1-N-018
ETSURO MORI P3-B-072
EUN-JOO SHIN IS-4-4

F

F. WOODWARD HOPF P3-N-078
FAN MENG JSP-4-1
FANG YANG P3-N-112
FANG-JUNG WAN IS-1-4
FEIYONG JIA P3-N-092
FENG DU O-001
FENG HAN WS-2-3
FINDLING ROBERT P3-B-064
FLORENCE THIBAUT IL-4
FRANCEY S SP-5-5
FRANCOISE POIRIER O-010
FUJIYA GOMI P1-N-038
P1-N-106
FUMIAKI HATA P1-N-083
FUMIE YASUMOTO P3-N-042
FUMIHIKO URANO P1-N-091
FUMIKAZU YOKOYAMA P1-N-013
FUMIKO MATSUI P1-N-064
FUMINORI SAITOH O-001
FUMIO GOTO P3-N-015
FUMITAKA ITO WS-7-5
FUMIYA TAKAMATSU P3-B-061
FUSAE NISHIMURA P1-B-099
FUSAO KATO JSP-3-2
FUYUKI KAMETANI P1-N-101
O-048
FUYUKI KAMETASNI P1-N-023
FUYUKI MIYA P3-N-061

G

GAKU OKUGAWA P3-B-038
P3-B-074
GAKU SAKAGUCHI P1-N-029
GEN KUDOH WS-7-5
GEN-ICHI SUGIHARA P3-B-051
GIUSEPPINA TESCO IS-3-5
GO SUZUKI P1-B-064
P1-B-065
P3-B-066
P3-B-067
P1-N-086
GOHEI YAGI SP-6-5
GORO TAKAMI P1-B-004
GORO TANAKA P1-B-039
GOROU FUKAMI P3-B-083
GREGORY A. COX P1-N-087
GUANG GIANG P3-B-004
GUANGYING LI P3-N-053
GUANHUA DU IS-3-1

H

H. AKIKO POPIEL O-020
P1-N-092
H.H. CHEN IS-4-1
WS-3-6
HAI-GWO HWU IS-1-1
IS-1-2
IS-1-3
HAIYUAN XU P3-N-112
WS-7-4
HAJIME BABA P3-B-027
HAO-YANG TAN IS-1-5
HARRIS M SP-5-5
HARUAKI NINOMIYA OS-3
HARUE SASAYA P1-N-030
HARUHIKO AKIYAMA O-048
P1-B-007
HARUHIKO SUGINO P3-N-064
HARUHIKO YAMADA O-047
HARUHIRO HIGASHIDA O-035
OS-1
HARUKI OKAMURA SP-6-1
WS-9-4
HARUKI YAMADA P3-N-020
HARUNO KUMAGAI P3-N-110
HARUO KASHIMA SP-5-4
WS-3-1
HARUO SHIBUYA P3-B-028
HARUYASU UEDA SP-6-1
HARUYASU YAMADA P1-B-028
P1-B-036
HASHIMOTO E JSP-2-5
HASHIMOTO RYOTA P1-B-029
HAYATO ATAKA P3-B-027
HEII ARAI P3-B-027
HELEN B. KIM JSP-4-1
HENRY L SP-5-5
HERBERT Y. MELTZER P3-B-045
HIDEAKI HARA O-021
P1-N-109
SP-7-3
HIDEAKI HAYASHI P3-B-039
HIDEAKI KITAMURA P1-B-027
P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
HIDEAKI KOBAYASHI P3-N-045
HIDEAKI KUME O-048
P1-N-023
HIDEAKI NAGASHIMA O-024
HIDEAKI YASUDA P3-B-026
HIDEFUMI FUKUMITSU P3-N-031
HIDEHIRO MIZUSAWA O-010
HIDEHIRO OSHIBUCHI P1-B-008
HIDEHIRO UEDA P1-N-062
HIDEHO ARITA P3-B-062
HIDEHO SHIMADA P3-B-027
HIDEHUMI FUKUMITSU O-032
HIDEKI KAWADA P1-B-047
HIDEKO YAMAMOTO JSP-5-2
P1-N-018
P1-N-102
P3-N-066
WS-8-2
HIDEMICHI SUGA P3-B-102
HIDEMITSU NAKAJIMA P1-N-083
HIDENAO FUKUYAMA P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
HIDENAO FUKUYAMA P1-B-097
HIDENORI HATTORI P1-N-074
HIDENORI ITO O-042
P1-N-028
P3-N-011
HIDENORI SAGARA P1-B-101
HIDENORI SUZUKI WS-8-3
HIDENORI TABATA P3-N-018
WS-1-4
HIDENORI YAMASUE JSP-1-4
JSP-2-2
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-085
P3-B-100
HIDEO HARA SP-7-1
HIDEO MATSUZAKI O-037
P3-B-001
P3-B-090
HIDEO SHIMIZU P3-N-104
HIDEO TANIURA P1-B-100
P1-N-051
P3-N-010
HIDEO TASHIRO P3-N-038
WS-4-3
HIDEO UENO P1-B-077
HIDEO UTSUMI SP-10-4
HIDESHI IHARA P1-N-110
HIDESHI YAGI O-007
WS-6-4
HIDETAKA SEKIBA P3-B-028
HIDETAKA SHINJO P1-B-077
HIDETO HIRASAWA P3-B-079
HIDETO SHINNO P3-B-026
HIDETO TO P3-N-057
HIDETO TSUCHIDA P3-B-049
HIDETOSHI TAKAHASHI P1-B-038
HIDEYUKI INOUE JSP-1-4
P1-B-028
P1-B-085
HIDEYUKI NUSHIDA P1-B-098
HIDEYUKI OKANO O-008
O-010
WS-1-1
WS-1-6
WS-3-1
WS-5-5
WS-5-6
HIKARU HORI P1-B-043
HIKARU MIZUMURA P1-N-087
WS-7-1
HIKARU SETO P1-B-037
P3-B-036
HIKARU UENO WS-3-5
HINAKO USUI P3-B-021
HIROAKI ARAKI O-018
P3-N-056
P3-N-071
P3-N-072
P3-N-100
HIROAKI HANADA P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075
HIROAKI HORI P1-B-012
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
P3-B-015
P3-B-018
HIROAKI IMATAKA WS-1-1
HIROAKI ITO P1-N-019
HIROAKI KAZUI P3-B-043
HIROAKI KONDO P1-N-048
HIROAKI KUMANO P1-B-074
HIROAKI KUROKAWA P3-B-074
HIROAKI MATSUI P3-N-058
HIROAKI OKUDA P1-N-053
P1-N-055
HIROAKI TAMURA P3-N-101
HIROAKI TOMITA JSP-4-1
P3-N-045
HIROBUMI TADA WS-3-1
HIROFUMI ARAI WS-2-7
HIROHIDE TAKEBAYASHI P3-N-013
P3-N-016
HIROHIKO HIKICHI IS-1-9
HIROHISA MINAGAWA P1-N-052
HIROHISA SHIRAISHI P1-N-060
HIROHISA TAJIMA P3-N-111
HIROHITO M. KONDO WS-6-6
HIROKAZU DOI P3-B-089
HIROKAZU KOBAYASHI P1-N-008
HIROKAZU MATSUZAKI P3-N-091
HIROKAZU OHTAKI P1-N-046
HIROKAZU TACHIKAWA P3-B-016
HIROKI FUKUI P1-B-097
HIROKI ISHIGURO P1-B-022
P3-B-053
HIROKI KAWAMURA P3-N-040
HIROKI KIKUYAMA P1-B-002

P3-B-077
HIROKI KOIZUMI P1-B-105
HIROKI MARUOKA P1-N-030
HIROKI OZAWA P1-B-039
P1-B-069
P3-B-022
HIROKO BABA P1-N-042
P1-N-043
P1-N-049
HIROKO HAGIWARA P1-B-087
P1-B-105
HIROKO HORI P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
HIROKO IKEDA P3-N-032
HIROKO ITOH P1-B-062
WS-2-7
HIROKO NOGUCHI P1-B-012
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
HIROKO SEKI P1-B-017
P1-B-049
HIROKO SUGIURA P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
HIROKO TOGASHI P3-N-091
WS-2-6
HIROKO YANAGISAWA P1-B-012
HIROMASA FUNATO P1-B-050
P3-B-052
HIROMASA MORI P3-N-080
HIROMASA TOKUNAGA P3-B-043
HIROMI KITAZAWA P1-N-105
HIROMI OCHI P3-B-028
HIROMI OHKUBO P1-B-023
P3-B-010
HIROMI SUZUKI WS-7-5
HIROMICHI AOTO P3-N-075
HIROMU YAWO WS-9-2
HIRONAO TAKEBAYASHI P3-N-059
HIRONOBU FUJIWARA P1-B-033
HIRONOBU NAIKI O-020
P3-N-079
HIRONORI KAWAHARA WS-1-1
HIROO MATSUOKA P3-B-031
HIROO OGURA P3-N-081
HIROSHI SHIRAKU WS-6-5
HIROSHI ABE P1-B-063
P3-B-009
HIROSHI FUJITO P3-N-053
HIROSHI HASHIMOTO P1-B-079
P1-B-080
HIROSHI HIGUCHI P3-N-102
HIROSHI HOJO P1-N-040
P1-N-041
HIROSHI HOMMA P1-B-046
HIROSHI HOSODA O-027
HIROSHI ICHINOSE O-045
HIROSHI IKEDA P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
HIROSHI ISE WS-4-3
HIROSHI ITO P3-B-037
HIROSHI KIYAMA WS-6-4
HIROSHI KUMANO P1-B-059
HIROSHI KUNIGI P3-B-051
JSP-1-6
JSP-4-3
O-013
P1-B-012
P1-B-020
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
P1-B-078
P1-N-105
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-056
P3-B-058
P3-B-069
HIROSHI MATSUDA P1-B-059
P1-B-078
HIROSHI MORI P1-N-079
HIROSHI NOMOTO P3-N-012
HIROSHI OMOTE P1-N-020
HIROSHI SEKIYA P1-N-024
HIROSHI SHIRAKU P3-N-041
HIROSHI TAKAGI WS-3-1
HIROSHI TAKEDA P1-N-016
P3-N-052
HIROSHI TAKESHIMA WS-3-4
WS-9-2
HIROSHI TOYAMA WS-7-5
HIROSHI UEDA JSP-5-3
P1-N-028
HIROSHI UEKI P3-N-053
HIROSHI UJIKE O-019
P1-B-022
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
HIROSHI YAMADERA P1-B-092
P3-B-060
HIROSHI YANAGIDA P3-B-029
HIROSHI YONEDA P1-B-002
P3-B-077
HIROTADA KATSUYA P1-N-019
P1-N-045
HIROTAKA J OKANO O-008
WS-3-1
HIROTAKA MATSUHSITA P1-B-068
P1-B-070
HIROTAKA ONOE P3-B-049
HIROTAKA TANABE P1-B-052
HIROTO FURUTA P3-N-037
HIROTO KOMANO IS-3-9
P1-N-060
HIROYASU MURASAWA P3-N-047
P3-N-048
HIROYO KOSEKI WS-2-6
HIROYUKI AOKI WS-2-4
HIROYUKI HASHIGUCHI P1-B-063
HIROYUKI HIBINO P1-B-016
HIROYUKI HIRATE P1-N-019
HIROYUKI INADOMI P1-B-039
HIROYUKI ISO WS-4-5
HIROYUKI ITO P1-N-065
HIROYUKI KAMEI JSP-5-4
P3-N-065
HIROYUKI MIZOGUCHI IS-3-8
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-086
P3-N-099
WS-9-5
HIROYUKI NAWA P3-B-002
P3-N-024
P3-N-029
P3-N-030
P3-N-040
P3-N-110
WS-2-4
WS-6-3
HIROYUKI NISHIKAWA P3-N-058
HIROYUKI NOZAKI O-028
HIROYUKI OGAWA P3-B-082
HIROYUKI SAITO P1-N-052
HIROYUKI SAKAGAMI IS-2-6
O-031
O-046
HIROYUKI SAKURAI P1-N-070
HIROYUKI TODA P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
HIROYUKI UCHIDA P3-N-026
HIROYUKI YAGINUMA P1-N-081
HIROYUKI YOSHIMURA O-018
P3-N-056
HISAKO KOJIMA P1-N-050
HISAKO MURAMATSU P1-B-105
HISAKO OHBA P3-B-051
HISAKO YOSHIDA P1-B-046
HISAMITSU BABA P3-B-047
HISANOBU KAIYA P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
HISANORI AKIYAMA P1-B-079
P1-B-080
HISAO MAEDA P3-B-078
P3-B-084
HISAO TAGO P3-B-081
HISASHI KITAGAWA O-016
P3-N-064
HISASHI KOGA P1-N-018
P1-N-056
HISASHI NARIMATSU O-010
HISASHI OHTA IS-1-9
P3-N-096
HISASHI TANII P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074

P1-B-099
SP-3-1
HISASHI TOKANO WS-6-4
HISATAKA KASAI O-006
O-011
HISATAKE KONDO IS-2-6
HISATSUGU MIYATA IS-4-7
HITOMI UENO IS-3-7
HITOSHI HASHIMOTO P3-N-103
WS-7-3
HITOSHI HIRANO P1-B-048
P1-B-091
HITOSHI KUBO P3-B-071
HITOSHI MATSUZAWA P3-B-042
HITOSHI MIYAOKA P1-N-005
P3-B-070
HITOSHI OKAMURA JSP-6-1
HITOSHI SAKURAI P3-N-018
HITOSHI TAKAHASHI WS-2-4
HONG LI P1-N-107
HONGBO LUO P1-N-074
HONGMEI DAI P3-N-092
HONGWEI SONG P1-B-052
HON-MAN LIU IS-1-3
HORIKAWA HIDEKI P1-B-090
HSU, C.Y. IS-3-2
HSU, M.J. IS-3-2
HUA JIANG P1-N-107
HUDA AKIL JSP-4-1
HUI ZHU P1-N-107
HUXING CUI P1-B-010
P1-B-098
HYOUNG-CHUN KIM IS-4-4

I

ICHIRO KUSUMI O-027
P3-B-050
SP-4-2
ICHIRO MATSUOKA O-022
ICHIRO SORA JSP-5-2
P1-B-082
P1-B-083
P1-N-018
P3-N-045
WS-8-2
ICHIRO YOSHIDA P1-B-090
ICHIROU KUSUMI P1-B-058
IHARA HIDESHI P3-N-108
IHN-GEUN CHOI IS-2-3
IKEDA H JSP-2-5
IKUKO IWAMOTO O-042
P3-N-011
IKUKO MIYAZAKI P1-B-015
P3-N-067
P3-N-085
IKUKO NAGATSU P1-N-094
P3-N-004
IMAI T JSP-2-5
IRENA DEDOVA P1-B-024
ISAO NISHIMURA P3-N-017
ISHII T JSP-2-5
ITARU TOYOSHIMA P1-N-035
ITARU UTAGAWA P3-B-029
ITARU WATANABE P1-B-081
P3-B-076
ITOH TATSUKI P1-N-065
ITSUHIRO NIN P1-N-093
ITSUKI AJIOKA O-004
P3-N-018
ITSUKI JIBIKI P1-B-047
ITSUROU IDA P1-B-059
IVAN DIAMOND P3-N-078
IZUMI NAKAYAMA P1-N-092
IZUMI NOHARA P3-B-020
IZURU MATSUMOTO P1-B-024
P1-B-051

J

J DOUGLAS BREMNER P3-B-073
JACK BARCHAS JSP-4-1
JAMES HIROTAKA OKANO WS-1-6
JEREMY M. SHEFNER P1-N-087
JESSICA YINGLING SP-9-3
JIANG JINGWEI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
JIAN-SHENG GONG P1-N-052
JIE WANG IS-3-3
JINGYA ZHANG P1-N-107
JIRO KASAHARA IS-2-6
JIRO KIDA P3-B-079
JIRO SUZUKI P1-B-089
JOH-E IKEDA P1-N-087
WS-7-1
JOHN WADDINGTON P3-N-089
JOHN YEOMANS JSP-5-5
JOJI KAWABE P1-B-079
JONATHAN MILL JSP-4-5
JOONHO CHOI IS-4-2
JOSEPH H. CALLICOTT IS-1-5
JOSHUA W. BUCKHOLTZ IS-1-5
JOTARO AKIYOSHI P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075
JOYNAL ABDIN O-026
JUN AGO O-039
JUN HORIGUCHI P3-B-026
JUN ISHIGOOKA P1-B-008
JUN KASHIWA SP-5-3
JUN KOU P3-B-077
JUN MIYATA P1-B-035
JUN NAGAI JSP-5-3
JUN NAKAMURA JSP-1-2
P1-B-018
P1-B-043
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
JUN NORITAKE P1-N-037
JUN OHASHI P1-B-016
JUN SAKAMOTO P1-B-103
JUN SHIOTA O-031
JUN YAMADA IS-2-7
JUN YAMAZAKI P3-B-028
JUN Z. LI JSP-4-1
JUNICHI IGA P1-B-052
P3-B-035
JUNICHI KARASAWA P1-B-003
JUNICHI KITANAKA P3-N-062
P3-N-063
JUN-ICHI MIYAZAKI P1-N-081
JUNICHIRO OHTA P3-B-094
JUN-ICHIRO OKA P3-N-105
JUNKO IIDA OS-5
JUN-SEOK LEE IS-4-2
JUNYA SAKODA P3-N-017
JUNZO KAMEI P3-N-055
P3-N-082
JUSEN TSURU P1-B-068
JYOUJI KAWABE P1-B-080
JYUN HIRABAYASHI O-010
JYUN NAKAMURA P1-B-021
JYUNICHI YAMANE O-010
JYUSEN TSURU P1-B-070

K

KAE MUNAKATA P3-B-054
KAMBE YUKI P1-N-078
KAN MIYOSHI O-028
KANA KOBAYASHI WS-9-1
KANA NANJO O-029
KANAKO HIRANO P1-N-064
KANAKO TOHYAMA P1-N-027
KANAME ONOZAWA P1-N-013
KANAME WATABE P3-N-062
KANATO YAMAGATA P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
KANGUK LEE P3-B-041
KANTA YANAGIDA P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
KAORI KAWAI WS-9-4
KAORI KOIKE P1-B-105
P3-B-083
KAORU KOBAYASHI P3-B-024
KAORU SAKAMOTO P3-B-051
KAORU SAKURAI P1-B-098
KAORU TADA-NASU WS-5-4
KARU JAYATHIRAKE P3-B-045
KASAHARA TAKAOKI P3-B-055
KATO TADAFUMI P3-B-051
KATSUAKI SUZUKI O-037
P3-B-001
KATSUHIKO MIKOSHIBA IL-1
KATSUHIKO ONO P3-N-016
KATSUHIKO YANAGISAWA P1-N-002
P1-N-004
P1-N-052
P1-N-108
KATSUHIRO KAWAAI P1-N-010
KATSUHIRO NAKAGAWA P1-N-098
KATSUHIRO OKUDA P1-N-104
KATSUHITO NAGAI P1-N-075
KATSUJI SUZUKI P3-B-050
KATSUKO SUDO P1-N-087
KATSUMASA MUNEOKA P3-B-079
KATSUMASA YAMAGISHI P1-N-042
KATSUMI HIGAKI OS-3
KATSUNORI IWASAKI P1-B-044
KATSUNORI IWASAKI P1-B-061

P1-N-111
P3-N-077
KATSUNORI KOBAYASHI WS-8-3
KATSUNORI TAKASE P3-B-038
P3-B-074
KATSUNORI TOMIYAMA P3-N-089
KATSUO TOIDE O-041
KATSURA TAKANO WS-4-5
KATSUSHI TOKUNAGA P1-B-016
KATSUSHI YAMADA O-003
P1-N-061
KATSUTOSHI SHIODA P3-N-050
P3-N-069
P1-N-086
P3-N-090
KATSUYA MORITA O-026
P1-N-017
P1-N-073
KATSUYA NAGAI P3-N-103
KATSUYA SUEMARU P3-N-071
P3-N-072
KATSUYOSHI MIZUKAMI P1-B-005
P3-B-016
P3-B-080
KATSUYUKI KOZAI P1-N-017
KATUHIKO YANAGISAWA P1-N-060
KAVITHA SUBRAMANIAM IS-1-6
KAYO ADACHI SP-7-1
KAYO NISHIZAWA P3-N-076
KAZUAKI ARAKI P3-N-029
P3-N-110
KAZUAKI SHIMAMOTO P1-B-103
KAZUAKI YOSHIKAWA P3-N-017
WS-6-7
KAZUE HISAOKA P3-B-056
WS-9-6
KAZUFUMI AKIYAMA P3-B-031
KAZUFUMI HIRANO IS-2-7
KAZUHIDE IMAI P1-N-018
KAZUHIDE INOUE JSP-3-4
P1-N-022
P3-N-114
WS-3-3
WS-3-5
WS-5-4
KAZUHIKO HARADA P1-N-111
KAZUHIKO NAKAMURA P3-B-090
KAZUHIKO NAKAYAMA IS-4-7
KAZUHIKO SASAKI P1-N-003
KAZUHIKO YANAI P3-N-092
SP-10-2
KAZUHIRO HASEGAWA P3-N-079
KAZUHIRO ICHIKAWA SP-10-4
KAZUHIRO IKENAKA P3-N-006
P3-N-013
P3-N-016
WS-1-7
WS-2-2
WS-2-5
KAZUHIRO MAWATARI P1-N-069
P1-N-070
KAZUHIRO NIIZATO P1-B-022
P3-B-014
KAZUHIRO TAKUMA JSP-5-4
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
KAZUHISA KOHDA P3-B-012
KAZUHISA MATSUBA P3-N-065
KAZUHITO ROKUTAN SP-6-1
WS-9-4
KAZUHITO TOYO-OKA SP-9-3
KAZUKAMASA YAMAGUCHI P3-N-048
KAZUKI NAGASAWA P1-N-075
WS-6-1
KAZUKO SHIMIZU P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
KAZUKO YOSHIOKA P3-B-075
KAZUMASA HORIKAWA JSP-6-5
KAZUMASA SHIOZAKI P1-B-076
KAZUMASA YAMAGUCHI P1-N-112
P3-N-047
KAZUMI KOGA P3-N-096
KAZUNOBU SAWAMOTO O-010
WS-5-6
KAZUNORI IMAIZUMI O-021
P1-N-024
P1-N-082
P1-N-091
SP-7-3
KAZUNORI NAKAJIMA P1-N-031
P3-N-018
P3-N-043
WS-1-4
WS-1-5
KAZUO NAKAMURA P1-N-050
KAZUO YAMADA P1-B-024
P3-B-014
P3-B-051
KAZUSHI JIN P3-N-105
KAZUTADA WATANABE P1-N-062
P1-N-063
KAZUTAKA IKEDA JSP-5-2
P1-B-086
P1-N-018
P3-N-066
WS-8-2
KAZUTAKA SHIMODA P3-B-031
KAZUTAKA SUMITA OS-5
KAZUTO KOBAYASHI P1-N-081
KAZUYA IWAMOTO JSP-4-4
KAZUYA NINOMIYA P3-N-057
KAZUYA SOBUE P1-N-019
P1-N-045
KAZUYO IKEDA P3-N-016
KAZUYUKI NAKAJIMA P3-N-023
KAZUYUKI HIRAO P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
KAZUYUKI SHINOHARA P1-B-069
P1-B-095
P3-B-089
KAZUYUKI YASUDA P3-B-024
KEI MARUYAMA P1-N-012
KEI ODAGIRI P3-B-009
KEI SUGA P1-N-079
KEIGO ENDO P1-B-059
KEIICHI NAKAYAMA WS-3-1
KEIICHI NIIKURA IS-4-8
O-029
WS-8-6
KEIICHI SEKO P1-N-090
KEIICHI YASUDA P1-N-047
KEIICHIRO MORI P3-B-017
KEIICHIROU MORI P3-B-084
KEIJI IMOTO O-046
KEIJI MORI P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
KEIJI TANAKA IS-3-7
KEIJI WADA P3-N-097
KEIJI YASUKAWA P1-B-001
SP-10-4
KEIKO HOMMA P1-N-068
KEIKO IKEMOTO P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
KEIKO KOHAMA P3-N-113
KEIKO MAEDA P1-B-036
KEIKO MORIKAWA P3-N-075
KEIKO NAKANISHI P1-N-064
KEIKO OHSAWA P1-N-022
KEIKO TOMINAGA YOSHINO P1-N-010
KEISHI MARUMO O-011
KEISUKE TAKAHASHI P1-B-059
KEISUKE TAMAKI O-014
P1-N-071
P3-N-093
P3-N-094
KEITA KOIZUMI O-035
KEITA UEDA P3-B-046
KEIZO TAKAO O-046
KEIZO YOSHIDA P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
KEN INADA P1-B-008
KEN INOUE P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
KEN KITAMURA WS-6-4
KEN OSHITA P3-B-102
KEN SAWADA P3-B-004
P3-B-044
KEN TAKAMATSU P1-N-033
P3-N-027
KEN YAMAUCHI P1-B-052
P3-B-035
KENG-CHEN LIANG IS-3-4
KENGO ENDO SP-8-3
KENGO FUJIMOTO O-045
KENGO ITO WS-7-5
KENICHI ENDO P3-B-005
KENICHI FUJITA P3-B-063

KEN-ICHI HONMA P3-N-098
KENICHI MATUMURA P3-B-101
KENICHI MISHIMA P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
KENICHI OSADA O-024
P3-N-058
KENICHI SEKIMOTO P3-N-015
KEN-ICHI TANAKA WS-4-6
KEN-ICHI YAMADA SP-10-4
KEN-ICHIRO KUBO WS-1-5
KENICHIRO NAGATA P3-N-114
KENICHIRO SATO P3-N-027
KENIJI NOBUHARA P3-B-074
KENJI FUKUI P3-B-049
KENJI HAMANAKA P3-B-082
KENJI HAMASE P3-B-023
KENJI HANAMURA P1-N-057
KENJI HASHIMOTO P1-B-087
P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
P3-B-090
KENJI HORINOUCHI P1-N-112
KENJI ITOH P3-B-097
KENJI KANGAWA O-027
KENJI KIHIRA P3-N-009
KENJI KIRIHARA P3-B-086
KENJI MAEDA P3-N-064
KENJI NOBUHARA P3-B-038
KENJI ONO P3-N-083
WS-7-5
KENJI SHIGEMI OS-7
KENJI SO P1-B-069
KENJI TAKANO P3-B-025
KENJI TSUCHIYA P3-B-051
KENJI YOSHIMI P3-N-088
KENJIRO ONO P3-N-079
KENSEI NISHIDA SP-6-1
WS-9-4
KENSUKE KODAMA P1-B-068
P1-B-070
KENSUKE UTSUNOMIYA P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
KENSUKE UTSUNOMIYA P3-B-033
P3-B-034
KENTA KOBAYASHI P1-N-081
KENTARO HATANO WS-7-5
KENTARO NISHIDA P1-N-061
KENTARO SHIRAKI P1-N-092
KENTAROU MOURI P1-B-009
P1-B-010
KENTAROU USHIJIMA P3-N-057
KENZI IKEDA P1-B-007
KENZO CHIBA P3-N-108
P3-N-109
KENZO MIZUMA P3-N-113
KIICHIRO MORITA P3-B-078
P3-B-084
KIMIE YONEMURA P1-B-059
KIMIKAZU FUJITA P1-N-084
KIMIKO ISHIZUKA P3-B-013
KIMIO AKAGAWA P1-N-079
P1-N-007
KIMITAKA ANAMI P1-B-042
KISHIO NANJO P3-N-037
KIYOAKI TAKESHI P3-B-062
KIYOFUMI ASAI P1-N-019
P1-N-045
KIYOFUMI TAKAHASHI P3-N-058
KIYOFUMI YAMADA JSP-5-1
JSP-5-4
O-014
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-086
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
KIYOKAZU OGITA O-044
P1-N-066
P1-N-067
P1-N-090
P3-N-095
KIYOKO MURAYAMA O-048
KIYOMI HIKITA P1-N-089
P1-N-093
KIYOSHI INOUE O-013
KIYOSHI MAEDA P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
KIYOSHI MATSUMURA P3-N-008
KIYOSHI SAKAI SP-10-4
KIYOSHI WADA IS-4-9
KIYOSHI ZAITSU P3-B-023
KIYOTAKA NEMOTO P1-B-078
P3-B-040
P3-B-043
KIYOTAKE TAKAHASHI P1-B-038
KIYOTO KASAI JSP-1-4
JSP-2-2
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-085
P1-B-094
P3-B-086
P3-B-097
KIYOYUKI KITAICHI WS-8-4
WS-8-5
KO HAYAMA O-010
KO MIYOSHI P1-B-015
KO ZUSHIDA P3-N-097
KOHEI MARUMO P1-B-026
P1-B-094
KOHEI TAMURA P1-N-018
KOHEI YOSHIDA O-014
P3-N-093
P3-N-094
KOHEI YUYAMA P1-N-002
P1-N-004
KOH-ICHI NAGATA O-042
P1-N-028
P3-N-011
KOHICHI NISHIJIMA P3-B-025
KOHJI FUKUNAGA IS-2-6
P1-N-009
WS-2-3
WS-3-4
WS-4-1
WS-9-2
KOHJI MORI P1-N-029
P1-N-032
KOHTARO KONNO P3-N-091
KOICHI KATO P1-N-108
KOICHI KAWADA P1-N-066
P1-N-090
KOICHI KOKAME IS-3-9
KOICHI NISHIJIMA P1-N-086
P3-N-090
P3-N-050
P3-N-069
KOICHI OKI P1-N-074
KOICHI TSUNASHIMA P3-B-028
KOICHIRO SUTO P3-B-044
KOJI INUI P3-B-082
KOJI KOIKE WS-9-5
KOJI SHIMOKE P1-N-030
KOJI TAKADA P3-N-104
KOJIN KAMINO P1-N-029
P1-N-032
KOKI ITO IS-1-8
KONOSUKE KUMAKURA P3-N-002
P3-N-003
KOSAKU OHNO OS-3
KOSEI OJIKA P3-N-104
KOSHI IKEDA P3-B-074
KOSUKE MIZUTANI P3-N-011
KOTARO ISHIHARA WS-7-2
KOU TAKAHASHI P3-N-055
KOUEI RI P3-B-076
KOUHEI KATAOKA P1-B-079
P1-B-080
KOUHEI NISHITOMI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
KOUHEI UEDA P1-B-048
KOUICHI TSUNASHIMA P1-B-086
KOUICHIRO WADA P3-N-113
KOUJI IKEZAWA P1-B-038
KOUJI IWATA P1-N-112
KOUJI MORI WS-9-3
KOUJI NISHIHARA P3-B-022
KOUJI YAMANAKA P3-B-039
KOUKI INOUE P1-B-079
P1-B-080
KOUKI ITO P3-N-068
KOUKO TATSUMI P1-B-102
P1-N-044
P3-N-013
KOUNOSUKE TSUCHIYAMA P1-B-068
P1-B-070
KOUSUKE KANEMOTO P1-B-084
KOUSUKE MIZATANI O-042
KOUSYOU RYU O-035
KOZO KAIBUCHI P1-N-025
P1-N-036

P1-N-037
P1-N-081
SP-9-1
WS-1-2
WS-3-2
KUA EE HEOK IS-2-2
KUBOTA MIE P3-B-055
KUEI-YING HSU IS-4-3
KUMIKO HIRAI P1-N-101
KUMIKO ISHIGE P1-N-096
KUMIKO IWASHIMA P3-B-095
P3-B-096
KUMIKO TOKUDA P3-N-044
KUN ZOU P1-N-060
P1-N-052
KUNIAKI SAITO IS-3-8
P3-N-060
KUNIHIKO OBATA O-046
KUNIHIRO KAWASHIMA JSP-1-1
P1-B-019
P3-B-030
KUNIKO AKAMA P3-N-019
KUNIMASA ARIMA P3-B-018
KUNIO KATO P3-B-004
P3-B-044
KUNIO SHIMIZU P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
KUNIO YUI O-038
KUNITOSHI KAMIJIMA P3-B-018
O-013
KUROSAWA S JSP-2-5
KYOHEI OTANI O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
KYOKO FUJIMURA P3-N-047
P3-N-048
KYOKO GOTO P1-B-077
KYOKO IBARAKI P1-N-100
KYOKO ICHIMI P1-N-075
KYOKO ITO WS-4-3
KYOKO KUBOJIMA P3-N-069
KYOKO KUBOSHIMA P3-N-050
P3-N-090
KYOKO KUBOTA O-013
P1-N-097
KYOKO SUZUKI P1-N-011
P1-N-026
KYOKO SUZUKI-UTSUNOMIYA
P1-N-087
WS-7-1
KYUICHIROU ONOE WS-7-1

L

L. J. Ptáčcek JSP-6-4
LAN HUANG O-044
LAUREN MAKUCH O-033
LEE, J.T. IS-3-2
LEI DONG IS-3-3
LEONIDES CANUET P1-B-038
LESLIE KOOPOWITZ IS-1-6
LIH-CHU CHIOU IS-3-4
LIHONG QIN P3-B-004
LIN HAO P3-B-094
LIN, C.H. IS-3-2
LINA ORIKABE P1-B-085
P3-B-100
LINA YAO P3-N-078
LIQIU SONG P1-N-073
LIYA SHEN P3-N-060
LOIS HERTZ P3-B-073
LUIS F. PARADA P1-B-088
LUND-KATZ SISSEL P1-N-052

M

M.H. CHAN WS-3-6
MACHIKO MATSUMOTO O-015
P3-N-091
WS-2-6
MADINYET NIYAZ P1-N-105
MAHO FUJIWARA P1-B-072
P1-B-075
MAHO UTSUMI P1-N-108
MAI MOTOSHITA P1-B-023
P3-B-010
MAIKO FUKUDA P1-N-020
MAIKO HAYASHIDA P3-B-026
MAIKO KATO P1-B-025
P1-N-085
MAIKO NABEYAMA P3-B-075
MAIKO OGATA P1-N-091
MAIKO SATO O-017
MAIKO TAKITA P1-B-099
MAKI KAGOHASHI P3-N-088
MAKI MARUYAMA P3-B-085
MAKIKO KISHIMOTO P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
MAKIKO YAMADA P1-B-033
MAKIO KASHINO WS-6-6
MAKIO SAEKI P3-N-061
MAKOTO MICHIKAWA P1-N-052
MAKOTO AMANUMA P1-B-059
MAKOTO ARAI P1-B-022
P3-B-011
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
MAKOTO ASANO P3-B-039
MAKOTO HAMANOUE P3-N-027
MAKOTO IMAMURA WS-4-3
MAKOTO INOUE JSP-5-3
SP-7-1
MAKOTO INUI P1-N-001
MAKOTO ITAKURA P1-N-009
P1-N-047
MAKOTO ITO P3-B-092
MAKOTO KADOWAKI O-005
MAKOTO KAMIMURA P3-B-029
MAKOTO MICHIKAWA IS-3-9
P1-N-060
MAKOTO MIZUNO P3-B-002
P3-N-024
P3-N-029
P3-N-030
P3-N-040
WS-2-4
MAKOTO MOTOMIYA O-022
MAKOTO NAOI O-034
WS-4-4
MAKOTO NISHIHARA P3-B-004
MAKOTO SATO O-007
WS-6-4
MAKOTO SAWADA P1-N-040
P1-N-041
P3-N-083
WS-7-5
MAKOTO TAKAHASHI P3-B-002
MAKOTO TSUDA P3-N-114
WS-3-3
WS-3-5
MAKOTO UCHIYAMA JSP-1-3
MAKOTO UKAI P3-N-075
MAKOTO YASUDA O-030
MAKOTO YOSHIMOTO P3-N-024
MALIK FAWZIA O-007
MAMI KOHNO P1-B-105
MAMI TSUCHIOKA P3-B-056
WS-9-6
MAMI UMINO SP-5-3
MAMI WATANABE P1-N-071
MAMORU FUKUCHI O-030
MAMORU HASEGAWA SP-7-1
MAMORU SANO P1-N-054
MAMORU SHIBATA P1-N-074
MAMORU TOCHIGI JSP-1-4
P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-067
P3-B-012
P3-B-097
MANABU HASHIMOTO P3-N-021
MANABU IKEUCHI O-023
MANABU MAKINODAN P1-N-044
MANABU SAITO P3-B-095
P3-B-096
MANABU SHINOHARA P3-B-024
MANABU TOYOSHIMA P1-N-063
MARGARET NIZNIKIEWICZ P3-B-041
MARI MURASHITA O-027
MARIJN BRUMMER P3-B-073
MARIKO IGAWA P3-B-079
MARQUIS P. VAWTER JSP-4-1
MARTHA E. SHENTON JSP-2-2
P3-B-041
MASA YASUDA O-036
MASAAKI FUHUTAKE P1-B-098
MASAAKI FUKUTAKE P1-B-009
P1-B-010
MASAAKI IKEDA P3-N-112
WS-7-4
MASAAKI KOBAYASHI P1-N-033
MASAAKI MATSUSHITA P3-B-100
MASA-AKI NAKAYA WS-5-6
MASAAKI SHIZUKUISHI P3-B-099
MASAAKI TSUDA O-030
O-031

P3-N-107
MASABUMI MINAMI O-025
P3-N-026
MASAE NARUSE WS-1-7
MASAFUMI HARADA P3-B-071
MASAFUMI KODAMA P3-B-098
MASAFUMI MIZUNO P3-B-062
MASAHIKO FUNADA IS-4-9
MASAHIKO KURABAYASHI P3-N-015
MASAHIKO MIKUNI P1-B-007
P1-B-055
P1-B-059
P3-B-092
SP-6-3
MASAHIKO NOMURA P3-N-112
WS-7-4
MASAHIKO TATSUMI O-013
P3-B-018
P3-B-051
MASAHIKO TSUNODA P1-B-040
MASAHIRO FUJIMURO O-033
MASAHIRO FUJITA SP-10-3
MASAHIRO HIRASE O-041
MASAHIRO OHBA P1-N-040
P1-N-041
MASAHIRO OTSU O-006
O-011
P3-N-019
MASAHIRO SHIBASAKI WS-8-1
MASAHISA YAMADA WS-5-1
P3-N-079
MASAIE SEKI P3-N-033
MASAKAZU KATAOKA P1-N-005
P3-B-070
MASAKI FUKATA P1-N-037
MASAKI FUKUI O-014
P3-N-093
P3-N-094
MASAKI FUMOTO P3-B-062
MASAKI INOUE WS-9-5
MASAKI KAMAKURA O-014
MASAKI MATSUMOTO WS-3-1
MASAKI NISHIGUCHI P3-B-077
MASAKI OHKUBO P3-B-042
MASAKI OKUMURA P3-B-037
MASAKI TAKAGI P1-N-063
MASAKI TAKAHASHI P3-N-038
WS-4-3
MASAKO AIHARA P1-B-059
MASAKO TSUZUKI P3-N-106
MASAMI NAKAI P1-N-080
MASAMI NISHIKAWA P1-B-074
MASAMI ONAI P3-B-028
MASAMI SUZUKI JSP-3-1
MASAMI TAKAHASHI P1-N-005
P1-N-009
P1-N-047
P3-B-070
MASAMITSU SHIMAZAWA P1-N-109
MASAMOTO YOKOYAMA P3-B-070
MASANARI ITOKAWA JSP-2-4
P1-B-022
P1-B-085
P3-B-011
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
MASANARI OTSUKA O-032
MASANORI NAKAGAWA P3-B-059
MASANORI ISHIKAWA P1-B-005
MASANORI ITOH O-043
MASANORI P TAKAHASHI P1-N-024
MASANORI SAKAGUCHI O-010
WS-5-6
MASANORI TAKAHASHI P1-N-081
MASANORI YONEYAMA P1-N-066
P1-N-067
P1-N-077
P1-N-090
MASAO IMAIZUMI SP-10-3
MASAO IWASE P1-B-038
P1-B-042
MASAOMI IYO P1-B-082
P1-B-083
P1-B-087
P3-B-039
P3-B-083
P3-B-090
P1-B-105
MASARU RYOJI P3-B-056
MASARU TOMITA P3-B-084
MASARU TSUBOI P1-N-089
MASASHI HIROTA P1-B-046
SP-4-2
MASASHI IKEDA JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
MASASHI KATSURA WS-8-1
MASASHI KATURA P1-B-084
MASASHI KURACHI P3-N-015
MASASHI MATSUDA P1-N-088
MASASHI NIBUYA P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
MASASHI SUDA P3-B-092
MASASHI TSUNODA WS-4-3
MASASHI UEDA OS-7
MASATAKA YAMANE P1-N-084
MASATO HASEGAWA P1-N-101
MASATO YAMAMOTO P3-B-059
MASATO ASANUMA P1-B-015
P3-N-067
P3-N-085
WS-4-6
MASATO FUKUDA P1-B-026
P1-B-055
P1-B-059
P3-B-092
SP-6-3
MASATO INAZU P1-N-016
MASATO KAGAMI P3-B-024
MASATO KATO P3-B-097
MASATO MATSUURA P1-B-023
MASATO OGURA P1-B-100
P1-N-051
MASATO OTSUKA P1-N-020
MASATO TAIRA P1-B-023
P3-B-010
MASATO TAOKA P1-N-031
P1-N-056
MASATO TSUTSUI P1-B-043
MASATO YUMOTO P3-B-097
MASATOSHI TAKEDA P1-B-020
P1-B-029
P1-B-038
P1-B-042
P1-N-029
P1-N-032
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-043
SP-7-3
WS-9-3
MASATUGU TUJII P3-B-090
MASAUMI IYO P3-B-090
MASAYA MIWA P3-N-101
MASAYA NAKAMURA O-010
WS-5-5
MASAYA TANNNO P1-B-103
MASAYA TOHYAMA O-013
O-037
P1-N-053
P1-N-055
SP-9-4
MASAYA YANAGI P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
MASAYASU OKOCHI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
MASAYOSHI KATO P1-N-093
MASAYOSHI KURACHI P1-B-037
P1-B-040
P1-B-062
P1-B-085
P3-B-036
SP-5-2
WS-2-7
MASAYUKI HARA P1-N-110
MASAYUKI HIRAMATSU P3-N-080
P3-N-101
MASAYUKI IDE P1-B-024
MASAYUKI INOUE P3-B-084
MASAYUKI KANEKO P1-N-097
MASAYUKI KOBAYASHI P1-B-093
MASAYUKI MATSUSHITA P3-B-023
MASAYUKI MIURA P1-N-109
MASAYUKI NAKAMORI P1-N-024
MASAYUKI NAKAMURA P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
MASAYUKI NATA P1-B-099
MASAYUKI OKAMOTO O-007
MASAYUKI SASAKI P1-B-090
MASAYUKI SEKIGUCHI P3-N-097

MASAYUKI TANAKA P1-N-072
MASON RICHARD P3-B-047
MATSUMI YAMAZAKI P3-N-108
P3-N-109
MAYA FUJITA JSP-6-5
MAYU OMORI P1-B-042
MAYUKO FUKUTA P3-B-027
MAYUMI MIYATAKE IS-4-8
MAYUMI TOMITA P3-B-075
MCGORRY PD SP-5-5
MCGUIRE P SP-5-5
MD. MAHIUDDIN AHMED P3-N-001
MEGAN WILKINS O-044
MEGUMI HIGUCHI IS-4-6
MEGUMI KUMAGAI P3-N-112
MEGUMI NAKAMURA P3-N-019
MEGUMI YOSHIHARA WS-6-7
MICHAEL A. DYER O-004
MICHAEL F. EGAN IS-1-5
MICHIHIKO MATSUSHITA P1-B-061
P1-B-044
MICHIHIRO FUJIWARA P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
MICHIHIRO IGARASHI P1-N-056
MICHIHITO KATAYAMA P1-N-057
MICHIKO HAMATAKE P3-N-106
MICHIKO NAKAMURA P3-B-062
MICHIKO NARITA IS-4-8
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
MICHIKO SATO P3-N-032
MICHIO ITASAKA IS-4-7
O-040
MICHIO NOMURA WS-6-6
MICHIO SUZUKI P1-B-037
P1-B-040
P1-B-085
P3-B-036
SP-5-2
MICHIO TOHRU P3-B-011
MICHIRU IDA P1-N-064
MICHIYA KAKUDA WS-7-3
MICHIYO MAEHARA P3-N-008
MIE HIROHATA P3-N-079
MIE KUBOTA P3-B-057
MIE MATSUI P1-B-037
P1-B-040
P3-B-036
WS-2-7
MIEKO MATSUDA P1-B-025
P1-N-085
MIHISA FUJISAKI P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
MIHO NAKANO O-024
P3-N-058
MIHO TAKAHASHI P3-N-058
MIHO TANAKA P1-B-012
MIHO YOSHIZUMI P3-B-046
MIKA NAGAI SP-10-4
P3-N-031
MIKAKO UENO P1-B-017
P1-B-049
MIKI BUNDO JSP-4-4
MIKI UETUKI P1-B-036
MIKI YAMAUCHI P1-N-013
MIKIE HIRATA O-025
MIKIHIKO KOGO P1-N-034
MIKIKO NAGASHIMA P1-N-069
MIKIO ASAKURA O-024
P3-N-058
MIKITO HIGASHI WS-2-2
WS-2-5
MIMIYA NAKATSUKA P3-B-094
MINA ITO JSP-5-4
P3-N-099
MINAE NIWA JSP-5-1
P1-N-095
P3-N-060
P3-N-086
MINAKO HASHII O-035
MINEHIRO MORIYAMA P3-N-051
P3-N-054
MINEKAZU GOZU P3-B-020
MINESUKE YOKOYAMA WS-2-4
MINEYOSHI AOYAMA P1-N-019
P1-N-045
MING T TSUANG IS-1-2
MING-HSIEN HSIEH IS-1-2
MINORI KOGA P1-B-022
P3-B-011
MINORU NARITA IS-4-8
JSP-3-1
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
MINORU TAKEBAYASHI P3-B-056
WS-9-6
MINORU TSUJI P3-N-052
MIN-SOO LEE IS-2-1
IS-2-3
IS-2-4
MIO ICHIBA P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
MI-RAN CHOI IS-4-2
MISA YAMADA P3-N-055
MISATO YOSHIKAWA P3-N-077
MITIHIRO FUJIWARA P1-B-044
MITSUAKI SHIMIZU P1-B-034
MITSUE NAGAMINE P3-B-072
MITSUE NAKANO-TETSUKA P1-N-012
MITSUE SHIMIZU P3-B-047
P3-B-064
MITSUGU YONEDA P3-N-033
MITSUHIKO KAWANO P3-B-044
MITSUHIKO MATSUMOTO P3-N-089
MITSUHIKO YAMADA P1-B-082
P1-B-083
P3-N-055
P3-N-058
MITSUHIRO MAKINO P1-N-103
MITSUHIRO YOSHIOKA O-015
P3-N-091
WS-2-6
MITSUNOBU YOSHII P1-B-089
MITSUNORI HAYASHI P3-N-002
MITSUO KISE P3-N-075
MITSURU ISHIKAWA O-031
MITSURU SEISHIMA P3-N-060
IS-3-8
MITSURU TAKEI P3-B-028
MITSUTAKA ESAKI P3-N-065
MITSUTOSHI SETOU WS-3-1
MITSUYO MAEDA WS-6-4
MIWAKO KOBAYASHI O-022
MIWAKO KOIZUMI O-040
MIWAKO OZAKI P3-N-029
MIYAOKA TSUYOSHI P3-B-026
MIYUKI MURAYAMA IS-3-7
P1-B-024
MIYUKI NISHI WS-3-4
WS-9-2
MIYUKI OTA P1-B-004
MIZUE KAMETANI P1-B-053
P3-B-012
MIZUE TAKAHARA P1-N-059
MIZUHO ISHIWATA P1-B-053
P1-B-054
P3-B-055
MIZUKI SEKIGUCHI P3-N-003
MOHAMMADSAHARUL ISLAM O-035
MOMHAMMAD ARIF P3-N-001
MOMOKO ABE P3-N-026
MORIO TATSUMI P1-N-112
P3-N-047
MOTOAKI NAKAMURA P3-B-041
MOTOHIKO TAKEMURA P3-N-062
P3-N-063
MOTOHIRO HARADA O-006
O-011
MOTOHIRO NOZUMI P1-N-056
MOTOHISA KATO P3-N-092
MOTOKI ARAKAWA P1-N-096
MOTOMI TOICHI P3-B-047
P3-B-064
OS-4
MOTOMU SUGA JSP-1-4
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P3-B-097
MOTOSHIGE KUDO P1-N-105
MOTOYASU YAMASHITA P3-N-045
MUTSUO HARANO P1-B-082
P1-B-083
P3-B-017

N

NAGAHIDE TAKAHASHI IS-1-7
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
NAGISA SUGAYA P1-B-067
NAKAO IWATA JSP-1-1

JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-021
P3-B-030
P3-B-048
P3-B-051
NAMI SUGIYAMA P1-N-031
NANA HAREYAMA O-012
NANAE UMEDA P1-B-048
P1-B-091
NANAKO OBATA P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
NANCY C. ANDREASEN IL-2
NAOE OKAMURA P1-B-105
NAOHIRO ITO P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
NAOHIRO KUROTAKI P3-B-022
NAOHISA TSUJINO P3-B-062
NAOHISA UCHIMURA P3-B-017
NAOHITO KITAMURA WS-5-1
NAOKI ADACHI P3-B-058
P3-B-069
NAOKI FUKUI P1-B-014
P1-B-027
NAOKI HASHIMOTO P1-B-058
NAOKI ISHIMARU P3-N-107
NAOKI KOJIMA P3-B-076
NAOKI KURIHARA P1-N-080
NAOKI NISHIGUCHI P1-B-010
NAOKI NISHIGUCHI P1-B-098
NAOKI UCHIDA P1-B-044
P1-B-061
NAOKI YAMAMOTO IS-4-5
P1-N-002
P1-N-004
P1-N-108
P3-N-007
P3-N-041
P3-N-059
WS-6-5
NAOKO BEKKU O-018
P3-N-056
NAOKO KUZUMAKI O-012
O-029
NAOKO TANIGUCHI P1-N-010
NAOKO YAMADA P3-N-082
NAOMASA MIKI P3-N-061
NAOMI KAJIKI P1-B-099
NAOMI AKIYAMA O-025
NAOMI KAJIKI P1-B-073
P1-B-074
NAOMI KIKUCHI P3-B-065
NAOSHI KANEKO P1-B-013
P1-B-014
P1-B-027
NAOSHI KOIDE P1-N-089
NAOTAKA MATSUMOTO O-039
NAOTO OIKAWA WS-1-3
NAOTO OMATA P1-B-057
NAOTSUGU HIRABAYAHSI P1-B-042
NAOYA AOO IS-4-9
NAOYA HASEGAWA P3-B-085
NAOYA OZAWA P1-N-095
NAOYA SAWAMURA O-033
NAOYA SUGIYAMA P1-B-076
NAOYA YUUKI P1-B-059
NAOYUKI HIRONAKA O-040
P1-B-012
NAOYUKI KATAGIRI P3-B-062
NAOYUKI SHINODA P3-B-083
NAOYUKI TANIGUCHI O-010
NARIKO ARIMURA P1-N-036
P1-N-037
NARINOBU JUGE P1-N-020
NARUHIKO SAHARA IS-3-7
NATHALIE SPASSKY WS-5-6
NATSUKI NAKAYAMA O-002
NATSUKO MAEDA WS-9-6
NING JIANG IS-3-3
NITIN GOGTAY JSP-2-1
NOBORU KITAMURA P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
NOBORU ORIUCHI P1-B-059
NOBORU YAMAGUCHI P3-B-029
NOBUAKI EGASHIRA P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
NOBUAKI TAKAHASHI O-040
NOBUE KITANAKA P3-N-062
P3-N-063
NOBUHIRO FUJIKAKE O-020
P1-N-092
NOBUHISA KANAHARA P3-B-039
NOBUHISA MAENO IS-1-7
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
NOBUKO YOSHIMOTO P1-N-084
NOBUMASA KATO P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-056
P1-B-067
P1-B-085
P1-B-086
P1-B-094
P3-B-028
P3-B-054
P3-B-086
P3-B-097
WS-2-2
NOBUMI MIYAKE P3-B-029
NOBUO INOUE O-006
O-011
P3-N-019
NOBUO IZUMO P3-N-051
P3-N-054
NOBUO KIRIIKE P1-B-079
P1-B-080
NOBUO TAKEDA P1-N-039
NOBUTAKA HIROKAWA IL-3
NOBUTAKA MORIMOTO SP-7-3
NOBUTAKA MOTOHASHI P3-B-024
P3-B-100
NOBUYO KIMURA P3-B-043
NOBUYUKI KURAMOTO O-044
NOBUYUKI MARUOKA P1-B-057
NOBUYUKI OKABE P3-B-094
NOBUYUKI OKAMURA P3-N-092
SP-10-2
NOBUYUKI SASAKAWA P3-N-002
P3-N-003
NOBUYUKI TAKEI P3-N-029
P3-N-110
WS-6-3
NORI TAKEI O-037
P3-B-001
NORIAKI HIDAKA P3-N-071
NORIAKI KOSHIKAWA P1-B-093
P3-N-032
P3-N-089
NORIAKI NAKATANI P1-B-051
NORIE MURAYAMA P3-N-002
P3-N-003
NORIFUMI SHIMIZU P3-N-051
P3-N-054
NORIFUMI SHIODA WS-4-1
NORIHIRO SUZUKI P1-N-074
NORIHITO OOSHIMA P3-B-028
NORIHITO SEKI P3-N-033
NORIHITO SHINTANI P3-N-103
WS-7-3
NORIKO HATTORI P3-N-012
NORIKO HIDAKA P3-B-009
NORIKO KANAKA P1-B-023
NORIKO KUDOU P1-B-036
NORIKO MARUTA WS-2-2
NORIKO OSUMI P1-B-051
P1-N-081
P3-B-051
SP-9-2
NORIKO SATOH P1-B-077
NORIKO TAKAHASHI P1-N-108
NORIKO TSUDA P3-N-024
NORIKO YAMADA P3-N-056
NORIMASA IWASAKI O-022
NORIMITSU MORIOKA O-026
P1-N-073
NORIO KANEDA P1-N-093
NORIO MORI O-037
P3-B-001
P3-B-090
NORIO OGAWA P3-N-067
P3-N-085
WS-4-6
NORIO OZAKI IS-1-7
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-082
P1-B-083
P1-B-088

P3-B-021
P3-B-030
P3-B-048
P3-B-051
NORIO SOGAWA P1-N-017
NORIO YASUI-FURUKORI P3-B-095
P3-B-096
SP-5-1
NORITAKA HIROSE P3-N-055
NORITAKA NAKAMICHI JSP-5-4
P1-B-100
P1-N-014
P1-N-015
P1-N-051
P1-N-071
P1-N-078
P3-N-046
WS-9-1
NORIYOSI TAKEI P3-B-090
NORIYUKI KITAYAMA P3-B-073
NORIYUKI MATSUKAWA P3-N-104
NOZOMU NISHI O-010

O

O'BRIEN C SP-5-5
OLGALEONIDOVNA LOPATINA O-035
ONO T JSP-2-5
OSAMI KAJIMOTO P1-B-042
OSAMU ABE P1-B-028
P1-B-036
OSAMU HORI WS-4-5
OSAMU KATSUMATA P1-N-005
OSAMU OHMORI P1-B-018
P1-B-021
P3-B-033
P3-B-034
OSAMU OMORI P3-B-032
OSAMU SAITO O-013
OSAMU SAITOH P1-B-020
P1-B-029
P1-B-042
P1-B-078
P3-B-018
OSAMU SAITOU P3-B-040
OSAMU SHIRAKAWA P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
P3-B-011
OSAMU YAMADA WS-5-6
OSANAO TAKIGUCHI P3-N-080

P

P. S. LO IS-4-1
PANTELIS C SP-5-5
PAO-LUH TAO IS-4-3
PHILLIPS L SP-5-5
PHILLIPS MICHAEL P1-N-052
PICHET UDOMRATN IS-2-5
PRABHAKARA V. CHOUDARY JSP-4-1
PROFFITT T SP-5-5

Q

QIAOHUI YANG P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
QING-BAO TIAN O-001

R

RAHMAN TARIQUR O-007
RANJI CUI P3-N-072
RASHMI BANSAL WS-1-7
RAYMOND A SWANSON WS-6-1
REI YASUKAWA P3-B-026
REIJI YOSHIMURA JSP-1-2
P1-B-043
REIKO FUJITA P1-N-003
REIKO INAGI WS-4-5
RHEE-HUN KANG IS-2-4
RICHARD M. MYERS JSP-4-1
RIE MINETA P1-N-050
RIE NAITO P1-N-058
RIE TSUCHIDA P3-N-103
RIE YASUDA P1-N-068
RIKA MORISHITA O-042
P1-N-028
P3-N-011
RIKA OHKUMA O-008
RINA MURAI P3-N-043
RINTARO ASAHI P1-B-099
RITSUKO KATOH-SEMBA OS-7
P3-N-106
ROBERT B. INNIS SP-10-3
ROBERT D MCQUADE O-016
ROBERT H. BROWN P1-N-087
ROBERT W. MCCARLEY JSP-2-2
P3-B-041
ROGERS MARK P1-B-016
RU-BAND LU IS-1-4
RUDOLPH E. TANZI IS-3-5
RUIKO NAKANISHI O-005
RUNA ARAYA WS-5-1
RYO ABE P3-B-085
RYOICHI TOYOSHIMA P1-N-021
RYOICHIRO TANINO P3-B-036
RYOJI NISHIMURA P1-B-061
RYOJI NISIMURA P1-B-044
RYOKO ISHIHARA IS-1-7
P1-B-031
P1-B-032
RYOKO OKUNO P1-B-061
RYOSUKE ARAKAWA P3-B-037
RYOSUKE MIYATAKE P1-B-105
P3-B-083
RYOSUKE TATSUNO P3-N-019
RYOTA HASHIMOTO JSP-1-6
O-013
P1-B-012
P1-B-020
P1-B-042
P1-B-078
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-043
P3-B-056
RYOTA KUNITA P1-N-087
WS-7-1
RYOTARO TSUKUE P1-B-042
RYOUHEI ISHII P1-B-038
RYOUKO ISHIHARA P1-B-030
RYOUSUKE IZAWA P1-B-085
RYOUSUKE MIYATAKE P3-B-039
RYU KURIMOTO P1-B-038
P3-B-043
RYU ONITSUKA P1-N-111
RYU TAKIZAWA P1-B-026
P1-B-094
RYUJI ISHIDA P1-B-085
P3-B-100
RYUJI SEKIYAMA P3-B-043
SP-6-1
RYUSUKE KAKIGI P3-B-082
RYUUICHIROU TAKEDA P3-B-009

S

SACHIE CHIBA P1-B-020
P3-B-003
P3-B-015
SACHIKO AONO P1-N-064
SACHIKO FURUTANI IS-2-7
SACHIKO KAMODA P1-B-047
SACHIKO KMADA P1-N-035
SACHIKO MATSUI O-024
SACHIKO NISHIURA P3-B-078
P3-B-084
SACHIKO TANAKA P1-N-046
P1-N-048
SADAAKI MAEDA P1-N-039
SADAHARU KOTANI P3-N-081
SADAHIRO AZUMA P1-N-005
P3-B-070
SADAKI FUJIMOTO P1-N-075
WS-6-1
SADAO SHIOSAKA P1-N-008
WS-2-1
SADATOSHI KUROSU P3-B-081
SADAYUKI HASHIOKA P1-B-001
P1-B-090
SAITO S JSP-2-5
SAITO T JSP-2-5
SAKAE TAKAHASHI JSP-1-3
SAORI IWASAKI P1-N-034
SAORI NARITA P3-N-105
SAORI SHIMADA P1-N-096
SAORI YAMAMORI P1-N-005
P1-N-047
P3-B-070
SAROJA KRISHNASWAMY IS-1-6
SATOKO HATTORI P1-B-020
P1-B-029
P3-B-003
P3-B-015
SATOKO TOMA P3-N-044
SATOMI KIMURA P1-B-100
SATORU ISHIBASHI O-010
SATORU KATO P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070
P1-N-072
SATORU SHIMIZU P1-B-047
SATOSHI DEYAMA O-025

SATOSHI ICHISAKA P3-N-106
SATOSHI KATO P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
SATOSHI KAWASAKI P1-N-003
SATOSHI KIDA SP-8-3
SATOSHI KUCHIIWA P1-N-061
SATOSHI MISHIMA P3-N-012
SATOSHI NISHINO P3-B-019
SATOSHI NUMAZAWA P1-N-046
P1-N-048
SATOSHI OGAWA WS-4-5
SATOSHI OHASHI P1-N-080
SATOSHI SAITO P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
SATOSHI SAWADA P3-B-074
SATOSHI SHIMOZONO P3-B-054
SATOSHI TANIMUKAI P3-B-080
SATOSHI TERAE P1-B-058
SATOSHI UKAI P1-B-038
SATOSHI YAMADA P3-N-003
SATSUKI SUMITANI P3-B-035
P3-B-071
SAWAKO ARAI WS-9-5
SAWAKO INOUE P3-N-078
SAWAKO KINOUCHI P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
SAYAKA MAEDA O-014
P1-N-071
P3-N-094
SAYOKO SUETAKE-KOGA P1-B-045
SCHUICHI KOIZUMI WS-5-4
SEIICHI HAGA P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
SEIICHI HARADA P1-B-029
P3-B-018
P1-B-042
SEIJI FUKUOKA P3-N-077
SEIJI HITOSHI P3-N-006
WS-1-7
WS-2-2
WS-2-5
SEIJI OKADA WS-5-5
SEIJI SHIODA P1-N-046
P1-N-048
SEIJI YAMAMOTO P1-N-100
SEIJIRO KINOSHITA P3-B-049
SEIKO YAMAGUCHI SP-6-1
WS-9-4
SEISHI TERADA O-019
SEITARO OHKUMA P1-B-084
WS-8-1
SEIYA MIYAMOTO P3-B-029
SEKIYAMA RYUJI P1-B-038
SETSU FUKUSHIMA P3-N-045
SETSUKO KATOH O-045
SETSUKO KURODA P1-N-025
SEUNG-HO RYU IS-3-6
SEVILLA DETERA-WADLEIGH P3-B-051
SHAOYUN CHEN P1-B-093
SHIGEAKI HIGASHIYAMA P1-B-079
P1-B-080
SHIGEHARU FUJIEDA O-007
WS-6-4
SHIGEHIRO MATSUBARA P1-B-046
SHIGEHIRO OGATA P3-N-007
WS-6-5
SHIGEHIRO OHDO JSP-6-2
P3-N-057
SHIGEKI MORIGUCHIA WS-2-3
SHIGEKI AOKI P1-B-028
SHIGEKI KURIYAMA P3-N-016
SHIGEKI KUROSAWA P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
SHIGEKI MORIGUCHI WS-3-4
WS-9-2
SHIGENOBU KANBA P1-B-001
P1-B-090
P3-B-008
P3-B-075
SP-3-3
SP-6-4
SHIGENOBU SHIBATA JSP-6-5
SHIGENORI IKEMOTO O-038
SHIGENORI WATANABE P3-N-051
P3-N-054
SHIGEO KITAYAMA O-026
P1-N-017
SHIGEO MIYATA P3-N-082
SHIGEO MURATA IS-3-7
SHIGEO MURAYAMA IS-3-7
SHIGEO NAKAMURA O-017
P3-N-070
SHIGEO OKABE P1-B-042
SHIGEO UCHINO WS-1-4
SHIGERO SHIMODA P1-N-044
SHIGERU IMOTO P3-B-072
SHIGERU KAKUTA P1-N-087
SHIGERU KITAZAWA P3-N-088
SHIGERU KYUWA P3-N-042
SHIGERU MORINOBU P1-B-060
P3-N-098
SHIGERU OHTA P1-N-104
WS-4-2
SHIGERU OISO O-003
P1-N-061
SHIGERU SAITO P3-N-015
SHIGERU TOKI P3-N-098
SHIGERU WATANABE P1-N-005
P3-B-070
SHIGETADA KONDO WS-9-4
SHIGETO KANAI O-024
P3-N-058
SHIGETO YAMADA P3-B-076
P3-N-053
SHIGETO YAMAMOTO P1-B-060
P3-N-098
SHIGETO YAMAWAKI P1-B-060
P3-N-098
SHIGETOSHI KURODA O-019
P1-B-082
SHIGETOSHI KURODA P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
P3-B-098
SHIGEYOSHI ITOHARA P3-N-086
SHIGEYUKI CHAKI P1-B-003
P1-B-045
SHIH-DAR CHANG IS-3-4
SHIH-FENG TSAI IS-1-2
SHIHO TOSHITUNA P3-B-089
SHI-KAI LIU IS-1-2
SHIMAMURA YUICHI P1-N-030
SHIMPEI INOUE P3-B-044
SHIN ISHIKANE P3-N-077
SHIN NAKAGAWA O-015
P1-B-058
P3-B-068
SP-4-2
SHIN OHYA P1-N-095
SHINSUKE SHIBATA WS-1-6
SHIN TOKUNAGA O-041
SHIN YASUDA P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
SHINGO KIMURA P1-N-003
SHINGO MATSUMOTO SP-10-4
SHINGO MIYATA P1-N-053
P1-N-055
SHINGO NISHIDA P1-B-104
SHIN-ICHI HISANAGA P1-N-009
P1-N-031
SHINICHI KOHSAKA P1-N-022
SHINICHI KOHSAKA P3-N-021
P3-N-023
WS-1-4
SHINICHI KONDO P1-N-024
SHINICHI NIWA P3-B-006
P1-B-051
P1-B-096
P3-B-019
P3-B-061
P3-B-081
SHINICHI SAITO IS-1-7
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
SHIN-ICHI SAKAKIBARA WS-1-6
SHINICHI SAKATA P1-B-018
P1-B-21
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
SHIN-ICHIRO HINO P1-N-024
P1-N-091
SHINICHIRO KASHIWAMURA SP-6-1
SHINICHIRO MURAOKA IS-4-5
P1-B-17
P1-B-49
SHINICHIRO NANKO P3-B-051
P3-B-101
SHINICHIRO TANAKA P3-B-060
SHINICHIRO TAYA P1-N-025
WS-1-2
WS-3-2

SHINICHIROU TANAKA P1-B-092
SHINITI SAKATA P1-B-021
SHINJI HADANO P1-N-087
WS-7-1
SHINJI HIROTSUNE SP-9-3
SHINJI MUROYA P3-B-093
SHINJI MUROYA WS-6-2
SHINJI NAKASE P3-B-082
SHINJI ONO P3-B-022
SHINJI TAGAMI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
SHINMIN WENG O-015
SHINOBU INAGAKI P1-N-034
SHINOBU INAGAKI P1-N-059
SHINSUKE KITO P1-B-092
P3-B-060
P3-B-063
SHINSUKE MATSUZAKI SP-9-4
SHINSUKE SHIBATA O-008
SHINSUKE WASHIZUKA P3-B-012
SHINTARO OHGAKE P1-B-105
SHINYA HOSAKA P3-N-026
SHINYA IWASAKI P3-B-053
SHINYA KASAI P1-B-086
SHINYA TASAKI P3-B-022
SHIN'YA TAYOSHI P3-B-035
P3-B-071
SHINYA UGAWA P3-N-034
P3-N-035
SHINZO IWASAKI P1-B-047
SHIORI OGAWA P1-B-088
SHIRLEY SHIDU YAN P1-N-076
SHI-YU ZHOU P1-B-037
P3-B-036
SP-5-2
SHIZUKO TASAKA P1-N-032
SHIZUO YAMADA IS-2-7
SHO TAKAHASHI P1-B-042
SHOEI FURUKAWA O-032
P1-N-095
P3-N-012
P3-N-022
P3-N-031
SHOGO HIRANO P3-B-008
SHOHEI YAMASHINA P1-N-005
SHOICHI SHIMADA P3-N-034
P3-N-035
SHOJI TANAKA P3-B-007
SHOKI OKUDA IS-1-9
SHOKO HIRANO P3-N-082
SHOKO MIYAZAWA O-001
SHOKO TSUCHIMINE P3-B-095
P3-B-096
SHOUGO HIRANO P1-B-090
SHOUJI MIZUNO OS-7
SHOUTA NISHITANI P1-B-095
P3-B-089
SHOZO CHIDORI P1-B-044
P1-B-061
SHOZO KITO P3-N-005
P3-N-014
SHOZO TOBIMATSU P3-B-008
P3-B-088
P3-B-091
SHUGO ICHIOKA P1-B-070
SHUICHI KOIZUMI WS-5-4
SHUICHI TSUJI P3-N-006
SHUICHI UENO P1-B-052
JSP-4-2
P3-B-035
P3-B-071
SHUJI HASHIMOTO JSP-1-2
SHUJI IRITANI JSP-2-3
SHUJI KANEKO IS-4-6
O-025
SHUJI WATANABE P1-N-003
SHUJIE WANG P1-N-037
SHUKEN BOKU P1-B-046
SHUN HIGUCHI P3-N-057
SHUNJI IWASAKI P1-B-046
SHUNJI KOZAKI P1-N-110
SHUNSUKE KATO P1-N-051
SHUNSUKE MAEHARA IS-1-9
SHUNTARO ABE P1-B-099
SHUSAKU UCHIDA P1-B-050
SHUSAKU UCHIDA P3-B-052
SHUSUKE NUMATA P1-B-052
P3-B-035
SHUUDOU YAMAZAKI P1-B-036
SHYUICHI MAEDA P3-N-023
SIGEKI AOKI P1-B-036
SIGERU YOKOYAMA O-035
SIGETO YAMADA P1-B-081
SIMON J. EVANS JSP-4-1
SIMONE ENGELENDER O-019
SINEAD QUINN P3-B-073
SIN-ICHI NIWA P1-B-011
SINICHIRO NANKO P1-B-017
P1-B-049
SOICHI KONO P3-B-061
SOICHIRO KISHI P1-N-030
SOICHIRO NOMURA P1-B-064
P1-B-065
P1-B-071
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-099
SOLOMON SNYDER P1-N-074
SONG HONGWEI P3-B-035
SONOKO OGAWA SP-8-1
SOSHI KANEMOTO O-021
SP-7-3
SOTARO KANEMATSU P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
SOUICHI KOHNO P1-B-096
SOULSBY B SP-5-5
STANLEY J. WATSON JSP-4-1
STEPHEN MOSS O-044
STEPHEN V. FARAONE IS-1-2
STEVE LAVIOLETTE JSP-5-6
STEVEN SUST IS-1-5
STUART A. LIPTON P1-N-099
STUART G SP-5-5
SUGURU HATTORI P1-B-055
SUMIE KUMANO P1-B-055
SUMIHIRO MAEDA IS-3-7
SUMIKAZU ISHII P1-B-066
P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
SUMIKAZU ISHII SP-5-3
SUMIKO SHIBUYA-TAYOSHI P3-B-035
P1-B-052
P3-B-071
SUMIO ENDO P3-B-087
SUN D-Q SP-5-5
SUNAO KANEKO P3-B-095
P3-B-096
SP-5-1
SUNAO UCHIDA P3-B-079
SUNGWON ROH IS-4-2
SUSANNA C. BENN P1-N-087
SUSUMU HIGUCHI P3-B-053
SUSUMU IJUIN P3-B-028
SUSUMU SHIOMI P1-B-079
SUSUMU TERAKAWA P1-N-100
SUSUMU TONEGAWA PL-2
SYOHEI MITANI WS-1-3
SYOUJIROU SAWADA P3-B-099
SYUNJIROU MOIZUMI P3-N-088
SYUZO ABE P3-B-005

T

TADAFUMI KATO JSP-4-4
P1-B-016
P1-B-051
P1-B-053
P1-B-054
P3-B-012
P3-B-014
P3-B-018
P3-B-054
P3-B-055
P3-B-057
TADAHIRO NUMAKAWA P1-N-105
P3-B-058
P3-B-069
TADAHITO HANAOKA P1-B-002
TADAO ARINAMI JSP-1-3
P1-B-022
P3-B-011
P3-B-053
TADASHI ISHIBASHI P3-N-044
TADASHI KURIHARA P3-N-023
TADASHI UMEKAGE P1-B-067
P3-B-012
TADASU MATSUOKA P1-B-062
TADASUKE KOMORI P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
TADAYOSHI TAKEUCHI P1-N-083
TAEKO MIYAUCHI P3-B-055
TAEKO MIYAUCHI P3-B-057
TAICHI KAKUDA P1-N-075
TAIGA HOSOKAWA P1-B-056
TAIICHIRO IMANISHI P1-N-013
TAISUKE KATO P3-N-029
P3-N-110
TAISUKE NAKAYAMA P1-N-029

P1-N-032
WS-9-3
TAIZO KITA P3-N-067
TAIZO NAKAZATO P3-N-088
TAKAAKI KUWAJIMA WS-6-7
TAKAE HIRASAWA WS-1-4
TAKAFUMI HORI P3-B-005
TAKAFUMI OGURI P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
TAKAFUMI ONO P1-B-006
P3-N-049
TAKAHIRA YAMAUCHI P1-N-044
TAKAHIRO FURUICHI SP-8-3
TAKAHIRO INAKUMA P1-N-084
TAKAHIRO KATAYAMA P3-N-026
TAKAHIRO KATO P1-B-001
P1-B-090
TAKAHIRO MORIYA P1-B-069
P3-B-089
TAKAHIRO ONO P1-B-092
P3-B-060
TAKAHIRO SHINKAI P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
TAKAHIRO YAGUCHI P3-N-073
P3-N-074
TAKAHISA FUJIHIRA P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
TAKAHUMI ONO WS-7-6
TAKAKAZU ISHIMATSU P3-B-089
TAKAKI MAEDA SP-5-4
TAKAKI MIYATA WS-1-7
TAKAKO FUJITA P3-B-088
P3-B-091
TAKAKO MORISE P3-N-065
TAKAKO NIIKURA P3-N-111
TAKAKO SAWAMURA-YAMAMOTO O-033
TAKAKO TAKEMIYA P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
TAKAKO TSUDA P1-N-019
TAKAKO YAMAMOTO P1-N-093
TAKAKO YOKOZAWA O-002
O-005
P1-N-058
TAKAMASA ASANUMA P3-N-075
TAKAMI TOMIYAMA P1-N-079
TAKAMICHI MAEZAWA P3-B-028
TAKANOBU MINATO P1-B-028
TAKANORI HATA P1-B-017
P1-B-049
TAKANORI MURAMATSU P1-N-069
TAKAO HIKITA P1-N-025
TAKAO IMAI WS-1-1
TAKAO ISHII P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
TAKAO SATOU P1-N-065
TAKAO SOMEHARA P3-N-053
TAKAO TAKESHIMA P1-N-018
TAKAO YAMASAKI P3-B-088
TAKAO YOSHIMIZU P1-B-045
TAKAOKI KASAHARA P1-B-053
P3-B-057
TAKASHI NONAKA P1-N-101
TAKASHI SHIROYAMA P3-B-059
P3-B-082
TAKASHI ASADA P1-B-005
P1-B-024
P3-B-005
P3-B-016
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-080
TAKASHI DEGUCHI O-042
TAKASHI EBISAWA JSP-6-6
P1-B-067
TAKASHI HIRATA P3-B-024
TAKASHI ISHIKAWA O-039
TAKASHI ITO P1-B-066
TAKASHI IWAI P3-N-105
TAKASHI KADOWAKI P3-B-028
TAKASHI KATO WS-7-5
TAKASHI KUDO JSP-6-5
O-021
P1-N-029
P1-N-032
SP-7-3
TAKASHI MOMOI WS-4-5
TAKASHI MORIHARA P1-N-029
P1-N-032
TAKASHI MURAMATSU P1-B-105
TAKASHI NAGANO O-007
TAKASHI NAKAYAMA O-006
O-011
P3-N-019
TAKASHI OHNISHI JSP-1-5
P1-B-078
P3-B-040
TAKASHI OKUDA O-047
TAKASHI ONISHI P3-B-043
TAKASHI SAKAMOTO P3-N-012
TAKASHI SHIROYAMA P3-B-082
TAKASHI UEHARA P1-B-062
P1-N-099
TAKASHI WATANABE O-037
P1-N-037
P1-N-101
P3-B-001
TAKASHI YAMAUCHI P1-N-011
TAKASHI YOSHIURA P3-B-075
TAKATO HIRANITA WS-8-4
WS-8-5
TAKATOSHI MORI P1-B-069
TAKAYOSHI BANDO P3-N-028
TAKAYOSHI MAMIYA P3-N-075
TAKAYOSHI MASUOKA O-036
TAKAYUKI MANABE P1-B-102
P1-N-044
P3-N-013
TAKAYUKI NAKAGAWA IS-4-6
O-025
TAKAYUKI NAKAHACHI P1-B-038
TAKAYUKI NEGISHI P3-N-038
P3-N-042
TAKAYUKI OKANO-UCHIDA P3-N-015
TAKAYUKI SHIBUYA P3-B-039
TAKEDA RYUICHIRO P1-B-063
TAKEFUMI KOFUJI P1-N-007
TAKEHARU NAGAI P3-B-054
TAKEHIKO BANDOU P3-B-085
TAKEHIKO MAJIMA P1-B-059
TAKEHIKO MIURA O-003
TAKEHIKO SUNABORI WS-5-6
TAKEHIKO TAKAGI O-008
TAKEHIKO WATANABE P3-N-092
TAKEHITO SAWAMURA P3-B-099
TAKEI YUICHI P1-B-055
TAKEMI YOSHIDA P1-N-046
P1-N-048
TAKEO ISHIYAMA P3-N-044
TAKEO KUBOTA WS-1-4
TAKEO YOSHIKAWA JSP-2-4
JSP-1-3
P1-B-024
P1-B-051
P1-N-007
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
P3-B-051
TAKESHI MUKASA P1-N-101
TAKESHI ENOMOTO P3-N-044
TAKESHI HASHIMOTO P1-B-009
TAKESHI HIRAMOTO P1-B-064
P1-B-065
P3-B-066
P3-B-067
TAKESHI INOUE O-015
P1-B-046
P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
TAKESHI IZUMI O-015
P3-N-091
WS-2-6
TAKESHI KANNO P3-N-073
P3-N-074
TAKESHI KATO P1-N-040
P1-N-041
P3-N-001
TAKESHI NAKAMURA P3-B-055
TAKESHI NIKI P3-N-102
TAKESHI NISHIYAMA P3-B-048
TAKESHI OTOWA P1-B-016
P1-B-067
TAKESHI SAKURAI JSP-6-3
TAKESHI SHIMIZU O-009
TAKESHI SUGIURA P1-N-019
TAKESHI TABIRA SP-7-1
SP-7-3
TAKESHI TERAO P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075
TAKESHI YABE P3-N-020

TAKESHI YAMADA P1-N-034
TAKESHI YOSHIDA P3-B-041
TAKESHI YOSHIMURA P1-N-036
P1-N-037
TAKEYA OKADA P3-B-018
TAKEYOSHI EDA P3-N-030
P3-N-040
TAKEYUKI MORI P1-B-078
P3-B-040
P3-B-043
TAKIKO SHINOZAKI P3-B-065
TAKSHI INUI O-020
TAKU ITO SP-5-3
TAKU KIN O-035
TAKU NAGAI JSP-5-4
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
TAKU NAKAGAMI P3-B-095
P3-B-096
TAKU OHKUBO P3-B-027
TAKU SATO P1-N-005
P3-B-070
TAKU YAMAGUCHI P3-N-091
WS-2-6
TAKUJI HAYASHI P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-097
P3-B-064
TAKUJI HISHINUMA O-024
P3-N-058
TAKUJI INAGAKI P3-B-026
TAKUMA OKA P3-N-055
TAKUMI HARADA P1-N-037
TAKUYA ASAKA P3-B-039
TAKUYA KAKIMOTO P1-B-073
P1-B-074
TAKUYA KOJIMA JSP-1-3
P1-B-023
P1-B-085
TAKUYA MASUI P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
TAKUYA MATSUMOTO P3-B-059
TAKUYA WATANABE P3-N-077
TARO ENDO P3-B-087
TARO KISHI JSP-1-1
P1-B-019
P3-B-030
TARO SAITO P1-N-009
P1-N-031
TARO YOSHIDA SP-8-3
TASUKU HASHIMOTO P3-B-083
TATSUHIKO TSUNODA P3-N-061
TATSUHISA YAMASHITA P3-B-049
TATSUKI YOSHINO P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
TATSUNOBU OHKUBO P1-B-023
P3-B-010
TATSUNORI IWAMURA P3-N-069
P3-N-090
WS-8-2
TATSUO NAKAHARA SP-6-4
TATSUO SUZUKI O-001
TATSUSHI TODA O-020
P1-N-092
TATSUSHIGE FUKUNAGA P1-B-099
TATSUYA HAGA O-047
TATSUYA ISO P3-N-015
TATSUYA KITAO P1-N-098
TATSUYA KOTAKA O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
TATSUYA MISHIMA P1-N-007
TATSUYA MIZOROKI IS-3-7
TATSUYA SUGIMOTO P3-B-074
TATSUYO SUZUKI JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
TATSUYUKI MURATAKE P1-B-013
P1-B-014
P1-B-022
P1-B-027
TATUHIKO GOTOU P3-B-099
TE-HSIUNG CHIEN IS-4-1
TEIICHI FURUICHI P1-B-053
TERRENCE P. SPEED JSP-4-1
TERUAKI TANAKA P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
TERUHIKO HIGUCHI P1-B-051
SP-2
TERUHIKO MATSUMIYA P1-N-016
P3-N-052
TERUHIKO MITSUDA O-043
TERUHISA KOMORI P3-B-059
TERUO KIMURA P3-B-087
TESTUYA IIDAKA P1-B-032
TETHUYA ABE P3-B-039
TETSUAKI MATSUYAMA P1-B-058
TETSUHIKO YOSHIDA P3-B-043
TETSUHITO MURATA P1-B-057
TETSUJI MIURA P1-B-103
TETSUJI MORIIZUMI P1-N-080
TETSUJI TAKABAYASHI O-007
TETSUJI TAKABAYASHI WS-6-4
TETSUO KOBAYASHI P3-B-086
TETSUO NAKABAYASHI P1-B-020
P1-B-029
P1-B-042
P3-B-015
P3-B-018
TETSUO OHNISHI P1-B-024
P1-B-051
P3-B-051
TETSURO KIKUCHI O-016
TETSURO MORISHIMA P1-N-045
TETSURO OHMORI JSP-4-2
P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
TETSURO SHINGO O-010
TETSUSHI KAGAWA O-009
TETSUYA ASAKURA P1-N-005
P3-B-070
TETSUYA IIDAKA P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
TETSUYA IKEDA P1-B-063
TETSUYA MATSUDA P1-B-023
P3-B-010
TETSUYA SUHARA P3-B-037
TETSUYA TAGA O-009
TETSUYA TAKAO P3-B-016
TETSUYA TATEISHI P3-B-076
TETSUYA TOGANO P1-N-056
TETSUYA YOSHIMOTO P1-N-040
P1-N-041
TETSUYUKI TERAMOTO P3-N-081
TETUYA TATEISI P1-B-081
THOMPSON P SP-5-5
TISHYA INDRAN IS-1-6
TIZIANO PRAMPARO SP-9-3
TOHRU TOYOSHI P3-N-048
TOKITARO KOMIYAMA P1-B-083
TOKUTARO KOMIYAMA P1-B-084
TOKUTAROU KOMIYAMA P1-B-082
TOMIKI SUMIYOSHI P1-B-040
P1-B-062
P3-B-045
WS-2-7
TOMIKO ASANO O-042
P1-N-028
P3-N-011
TOMIKO HOSHI P1-N-042
TOMIYASU MURATA P1-N-089
P1-N-093
TOMOAKI IKEDA P1-N-111
TOMOAKI SAI O-006
O-011
P3-N-019
TOMOAKI SHIRAO P1-N-057
TOMOHIKO MURAKAMI P1-N-082
TOMOHIRO ABEKAWA IS-1-8
P3-N-068
TOMOHIRO MATSUYAMA WS-4-5
TOMOHIRO MIYASAKA WS-1-3
TOMOHIRO NAKAMURA P1-N-099
TOMOHIRO NAKAO P3-B-075
SP-3-3
TOMOHIRO OKUDA P3-N-092
TOMOHIRO SHIIYA P3-N-102
TOMOHIRO TATSUTA P3-N-062
P3-N-063
TOMOHIRO TORII P3-N-006
TOMOHISA HOSOKAWA P1-N-009
TOMOHISA TAKAHASHI P3-B-099
TOMOKI WAKIZONO P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
TOMOKO HISAOKA P3-N-025

TOMOKO HIRANO P3-B-089
TOMOKO KAWAI WS-9-4
TOMOKO MIKAMI P3-B-079
TOMOKO MIZUNO P3-N-086
TOMOKO MOMOKI-SOGA O-006
O-011
TOMOKO SHIZUNO P3-B-018
TOMOKO TAKEUCHI P3-N-052
TOMOKO TANAKA O-040
TOMOKO TASHIRO P1-N-010
P3-N-038
WS-4-3
TOMOKO TOYOTA JSP-1-3
P1-B-024
P3-B-014
P3-B-051
TOMOMI MATSUDA P1-B-044
TOMOMI SANAGI P3-N-020
TOMOMI URANO P3-N-022
TOMONORI FUJIWARA P1-N-007
TOMOTAKA SUZUKI P3-B-083
TOMOYA HARA P1-N-077
TOMOYA KITAYAMA O-026
P1-N-073
TOMOYA NUNOME P1-N-069
TOMOYA TSUNODA P1-B-071
TOMOYASU SHINODA P1-N-025
WS-1-2
TOMOYASU WAKUDA O-037
P3-B-001
TOMOYUKI AMEMIYA WS-4-3
TOMOYUKI ENOKIYA P1-N-102
TOMOYUKI IMAI P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
TOMOYUKI MASUDA P1-N-081
TOMOYUKI NISHIZAKI P3-N-073
P3-N-074
TOMOYUKI SHIBATA P3-B-020
TORU HORI P1-B-082
P1-B-083
P1-B-084
TORU MATSUKAWA P1-N-072
P1-N-070
TORU NAKAJIMA P1-B-092
P3-B-060
TORU NISHIKAWA IS-4-5
P1-B-066
P3-N-007
P3-N-041
P3-N-059
SP-5-3
WS-6-5
TORU TAKUMI SP-8-2
TORU UEHARA P1-B-055
TORU UEHARA P3-B-092
TOSHI KOMURASAKI P3-N-024
TOSHIAKI HOMMA P3-B-080
TOSHIAKI ISOBE P1-N-031
P1-N-056
TOSHIAKI KATO P1-N-084
TOSHIAKI ONITSUKA P1-B-090
P1-B-094
P3-B-008
P3-B-086
TOSHIAKI SENDO P1-B-101
P3-N-067
P3-N-100
TOSHIFUMI KIMURA P3-N-096
TOSHIFUMI KISHIMOTO P1-N-044
P3-N-078
TOSHIFUMI YAMAMOTO P1-N-018
P1-N-102
TOSHIHARU NAGATSU P3-N-084
TOSHIHIDE NUKADA P1-N-101
TOSHIHIDE KUROKI P3-B-075
SP-3-3
SP-6-4
TOSHIHIDE NUKADA P1-N-102
TOSHIHIKO IKEUCHI P1-N-030
TOSHIHIKO KINOSHITA P3-B-038
P3-B-074
TOSHIHIKO KUROIWA O-010
TOSHIHIKO MAEKAWA P1-B-090
TOSHIHIKO MAEKAWA P3-B-008
TOSHIHIKO OGURA WS-5-6
TOSHIHIKO SHIROISHI P1-B-086
TOSHIHIKO YADA P1-B-104
TOSHIHIKO YAMAUCHI P3-N-081
TOSHIHIRO DOHI O-026
P1-N-017
P1-N-073
TOSHIHIRO INOUE O-009
TOSHIHIRO KAI P1-B-079
P1-B-080
TOSHIHIRO MARUTANI IS-3-9
TOSHIHIRO YOSHINAGA P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
TOSHIHISA TANAKA P1-N-029
P1-N-032
TOSHIHITO SUZUKI P3-B-005
P3-B-027
TOSHIKATSU NAKAJIMA O-026
TOSHIKAZU NISHIMORI P1-B-063
TOSHIKAZU SAITO P1-B-006
P3-B-053
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
TOSHIKI SATO P3-B-094
TOSHIKI SHIOIRI P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
TOSHIMASA MATSUOKA P3-B-084
TOSHIMASA SATO P3-B-092
TOSHIMITSU HAYASHI P1-N-008
TOSHIMITSU MOMOSE P1-B-056
TOSHINORI TSURUTA P3-N-053
TOSHIO KITAMURA P3-N-025
TOSHIO MATSUBARA P1-B-050
P3-B-052
TOSHIO MATSUDA O-017
P1-N-098
P3-N-070
WS-7-2
WS-7-3
TOSHIO MIYATA WS-4-5
TOSHIO OHSHIMA P1-N-009
TOSHIO WATANUKI P3-B-052
TOSHIOMI SHIBUTANI P1-N-046
TOSHIRO SUGIYAMA OS-2
TOSHITAKA FUTAGAWA O-003
P1-N-061
TOSHITAKA NABESHIMA IS-3-8
IS-4-4
JSP-5-1
JSP-5-4
P1-N-095
P3-B-002
P3-B-057
P3-N-039
P3-N-043
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-086
P3-N-101
SP-7-1
WS-9-1
TOSHIYA INADA IS-1-7
P1-B-022
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-011
P3-B-021
P3-B-051
P3-B-053
TOSHIYA MURAI P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-097
P3-B-046
TOSHIYUKI CHIKUMA P1-N-040
P1-N-041
P3-N-001
TOSHIYUKI HINA P3-N-067
TOSHIYUKI KAWASAKI WS-7-2
TOSHIYUKI MIZUI P1-N-057
TOSHIYUKI NAKAGAWA O-043
TOSHIYUKI OHSAWA P1-N-104
TOSHIYUKI SOMEYA P1-B-013
P1-B-014
P1-B-022
P1-B-027
P3-B-002
P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
SP-4-1
TOSIFUSA TODA P3-N-006
P3-N-019
TOSIROU KAWASHIMA P3-B-076
TOSIROU SUGIYAMA P3-B-090
TOYOSHI UMEZU P3-N-087
TREVOR SMART O-044
TSONWIN HAI O-033
TSUKASA KOYAMA IS-1-8

O-015
O-027
P1-B-046
P1-B-058
P3-B-050
P3-B-068
SP-1
SP-4-2
TSUKASA SASAKI JSP-1-4
P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-067
P3-B-012
P3-B-097
SP-3-1
TSUKIKO SUGAYA P1-N-047
TSUNEYUKI YAMAMOTO WS-8-4
WS-8-5
TSUTOMU ARAKAWA P3-N-111
TSUTOMU NAKADA P3-B-042
TSUTOMU OKADA P1-B-035
TSUTOMU SAKAI P1-B-007
TSUTOMU SUZUKI IS-4-8
JSP-3-1
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
TSUTOMU TAKAHASHI P1-B-037
P3-B-036
SP-5-2
TSUYA TANEDA P1-N-053
P1-N-055
TSUYOSHI ARAKI P3-B-086
TSUYOSHI HIROSE O-016
P3-N-064
TSUYOSHI KITAJIMA JSP-1-1
JSP-1-2
TSUYOSHI KITAJIMA P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
TSUYOSHI KOIDE P1-B-086
TSUYOSHI MIYAKAWA O-046
TSUYOSHI MURAKAMI OS-7
TSUYUKA OHTSUKI P1-B-022
TUKASA KOYAMA P3-N-068
TUNG-PING SU IS-1-4
TURSUN ALKAM IS-3-8
TUYOSHI ARAKI P1-B-036
TYOJI OOBAYASHI P3-B-008
TZU-LING LI IS-3-4
TZUNG-JENG HWANG IS-1-2
IS-1-3

U

UENG-CHENG YANG IS-1-1
IS-1-2

V

VELAKOULIS D SP-5-5
VENKATA S. MATTAY IS-1-5
VIKRAM PATEL IS-1-6

W

W HAN P1-B-086
WAKAKO MARUYAMA O-034
WS-4-4
WANLI SMITH O-019
WATANABE YUICHIRO P1-B-013
WATARU AMANO P1-N-083
WATARU ARAKI O-048
WATARU UKAI JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
WEI J CHEN IS-1-2
IS-1-1
WEN-SHENG HUANG IS-1-4
WENXIA ZHOU IS-3-3
WILLIAM E. BUNNEY JSP-4-1
WOOD SJ SP-5-5

X

XIAOBO CEN P1-N-095
XIAOFEI JI IS-1-7
XINYI GU P3-B-004
XIUJUN YU P3-B-065
XU, J. IS-3-2
XUAN ZHANG P1-B-016
XUEJUN ZHANG P1-N-107
XUEMIN ZHANG IS-3-3

Y

Y. XU JSP-6-4
Y.-H. FU JSP-6-4
Y.R. LIN WS-3-6
YAEKO OKUDA P3-N-089
YAICHIRO KOTAKE P1-N-104
YAICHIRO KOTAKE WS-4-2
YAMAGUCHI TAKU O-015
YANG, D.I. IS-3-2
YASUE HORIUCHI P1-B-022
YASUE YAMADA P1-N-001
YASUFUMI SHIRASAKI P1-N-103
YASUHARU SASAKI O-023
YASUHARU SASAKI P1-N-027
WS-5-3
YASUHIDE IWATA O-037
P3-B-001
P3-B-051
P3-B-090
YASUHIDE KAKITA P3-B-028
YASUHIDE MITSUMOTO P1-N-080
YASUHIDE NAKASHIMA P1-B-043
YASUHIKO SUDO P1-B-085
P3-B-100
YASUHIRO IRINO P1-N-022
YASUHIRO KAWASAKI P1-B-037
P3-B-036
SP-5-2
YASUHIRO KIMURA P3-N-009
YASUHIRO ORITA P3-B-083
YASUHIRO TAKASHIMA P1-B-057
YASUHIRO TAKEDA O-041
YASUHIRO UENO P1-B-098
YASUHIRO WATANABE P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
YASUHIRO YOSHIKAWA P3-N-042
P1-N-039
YASUHISA FUJIBAYASHI P1-B-057
YASUHISA KITAZAWA P3-B-101
YASUHITO NAITO P1-N-027
YASUHITO NAKATOMI P3-B-049
YASUHITO SHIMADA P3-B-059
YASUKI ISHIZAKI P3-N-015
YASUKI KIKUCHI P1-B-039
YASUKO KITAO WS-4-5
YASUKO NAKAMURA P1-N-022
YASUMASA OHYAGI SP-7-2
YASUMASA OKAMOTO SP-4-3
YASUNARI KANDA P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
YASUNARI NOBUKAWA OS-7
YASUNOBU OKUMA P1-N-097
YASUO IHARA WS-1-3
YASUO SASUGA O-024
P3-N-058
YASUO TAKEDA O-003
P1-N-061
YASUO WATANABE P1-N-027
YASUSHI ISHIDA P1-B-063
P3-B-009
YASUSHI ISOJIMA P3-N-103
YASUSHI ITO P1-N-109
YASUSHI KAJII IS-4-5
SP-8-3
YASUSHI KONDO O-006
O-011
YASUSHI NAKATA P1-B-043
YASUSHI NARA P1-B-014
YASUSHI SHIMODA P1-N-062
P1-N-063
YASUSHI YOSHIDA P1-B-002
YASUSI NAGASAKI P1-B-098
YASU-TAKA AZUMA P1-N-083
YASUTAKA KUBOTA P3-B-047
P3-B-064
YASUTAKE MORI P1-N-053
P1-N-055
YASUTO KUNII P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
P3-B-061
YASUYOSHI WATANABE SP-10-1
YASUYUKI IRIE P3-N-061
YASUYUKI ISHIKAWA P1-N-008
WS-2-1
YASUYUKI KIDA WS-5-6
YASUYUKI NAGUMO IS-4-8
YASUYUKI NOMURA P1-N-097
P1-N-099
YASUYUKI OHTA P1-B-039
YHOHEI ISHII P3-B-078
YIJIN YAN JSP-5-1

YIN, K.J. IS-3-2
YING-KAY FU IS-1-4
YI-RU PAN IS-1-3
YOBUYUKI YANAGIHARA P1-B-043
YOHEI OKAMOTO P1-B-012
YOHTARO NUMACHI P3-N-045
YOICHI IMAIZUMI O-010
YOICHI KATAYAMA JSP-3-3
YOICHI KAWANISHI P3-B-016
YOICHI KAWASAKI P3-N-100
YOICHI NAKAZATO P1-B-007
YOICHIRO HORII P1-N-008
YOICHIRO IWAKURA P1-N-087
YOJI HIRANO P1-B-090
P3-B-008
YOKO ARAKI P3-N-012
YOKO HAGINO P1-N-018
P3-N-066
WS-8-2
YOKO KAMIO P3-B-088
P3-B-091
YOKO KANEKO P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
YOKO KINOSHITA JSP-1-2
YOKO KINOSHITA P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
YOKO NAWATA WS-8-4
WS-8-5
YOKO NITAZAKA P1-B-090
YOKO TOHYAMA P3-N-023
YOKO UCHIDA P1-N-038
P1-N-106
YOKO YAMAGATA O-046
YONEHIRO KANEMURA P3-N-061
YONG CHON PARK IS-4-2
YONG HA YOUN SP-9-3
YONG WANG P1-N-100
YONGXIANG ZHANG IS-3-3
YORITAKA ONZAWA P3-N-009
YOSEFU ARIME P3-N-045
YOSHIAKI TOYAMA O-008
WS-5-5
YOSHIE TAKAKI P3-N-006
YOSHIFUMI ARAI P3-N-104
YOSHIFUMI NIINUMA P1-N-097
YOSHIFUMI WATANABE P1-B-050
P3-B-052
YOSHIHARU AIZAWA WS-4-3
YOSHIHARU KIM P3-B-072
P3-B-073
YOSHIHARU OHOKA P1-N-034
YOSHIHARU YONEKURA P1-B-057
YOSHIHIDE YAMAGUCHI P1-N-043
P1-N-049
YOSHIHIKO KOGA P1-B-092
P3-B-060
P3-B-063
YOSHIHIKO KUBO P3-B-043
YOSHIHIRO MORIKAWA P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
YOSHIHIRO NAKAJIMA P3-N-112
WS-7-4
YOSHIHIRO OHMIYA P3-N-112
YOSHIHIRO SHIGETA P1-B-086
YOSHIHIRO TADORI O-016
YOSHIHIRO TANAKA P1-B-068
P1-B-070
YOSHIHISA ISHIHARA P1-N-061
YOSHIHISA ITO P1-N-096
YOSHIHISA KITAMURA P1-B-101
P3-N-067
YOSHIHISA MORISAKI P3-B-099
YOSHIHISA SHOJI P3-B-078
P3-B-084
YOSHIHITO FUJITA P1-N-019
YOSHIHITO SAWAGUCHI P3-B-102
YOSHIHITO TOKITA P1-N-064
YOSHIKA HAYAKAWA O-043
YOSHIKAZU YONEMITSU SP-7-1
YOSHIKI KORIYAMA P1-N-068
YOSHIKI YAMAGUCHI P1-N-108
YOSHIKO BANNO P3-N-086
YOSHIKO FURUKAWA P3-N-022
YOSHIKO ISHIZUKA-KATSURA P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
YOSHIKO KITA P3-N-111
YOSHIKO YAMAMOTO P1-B-096
YOSHIMI AIZAKI P1-N-012
YOSHIMI HONMA P3-B-019
YOSHIMI IIJIMA P3-B-018
YOSHIMI IIJIMA P3-B-051
YOSHIMI IWAYAMA P1-B-024
P1-B-051
P3-B-014
P3-B-051
YOSHIMI TATSUMI P1-N-112
P3-N-047
YOSHIMICHI IIJIMA P3-B-080
YOSHIMOTO SEKINE P1-B-082
P1-B-083
YOSHINAGA T JSP-2-5
YOSHINOBU KAJIWARA IS-2-7
YOSHINORI KAMISAKI P3-N-061
P3-N-113
YOSHINORI MORIYAMA P1-N-020
YOSHINORI NOZAWA O-042
P3-N-011
YOSHIO HATA P3-N-106
YOSHIO HIRAYASU P1-B-076
YOSHIO MINABE OS-6
YOSHIO MORITA P1-B-077
P3-N-062
P3-N-063
YOSHIO YAMANOUCHI JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
YOSHIRO OKUBO P3-B-037
YOSHITAKA KOUNO P1-N-039
YOSHITAKA NAGAI O-020
P1-N-092
YOSHITAKA OTSU P3-B-020
YOSHITAKA TATEBAYASHI P3-B-065
YOSHITAKA UCHIDA P3-B-039
YOSHITAKA YOSHIMITSU P3-N-077
YOSHITAKE YAMAUCHI P3-B-004
YOSHITO KANAZAWA P1-N-103
YOSHITOMO TAKAHASHI P1-B-064
P1-B-065
P1-B-071
P3-B-066
P3-B-067
YOSHIYA L. MURASHIMA P1-B-089
YOSHIYA MORIGUCHI P1-B-078
P3-B-040
YOSHIYUKI HORIO P1-B-103
YOSHIYUKI KURODA P1-N-064
YOSHIYUKI WATANABE P3-B-043
YOSHIYUKI YOSHIMURA P1-N-011
YOSUKE INUI P1-N-110
YOSUKE MATSUMOTO P3-B-094
YOSUKE UCHITOMI P3-B-072
YOUICHIRO TAKASAKA P3-B-044
YOUICHIRO TAKAYANAGI P1-B-085
P3-B-100
YOUKO HAGINO P1-B-086
YOUKO INOUE WS-4-3
YOUNG HO KOH IS-3-5
YOUNG-GYU CHAI IS-4-2
YU OHMURA P3-N-091
YU OSHIMA P1-N-039
YUAN ZHOU P3-N-039
YUAN-HWA CHOU IS-1-4
YUBIN ZHOU IS-3-3
YUCEL M SP-5-5
YUCHIO YANAGAWA O-046
YUI NAOE P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
YUICHI KINOSHITA SP-10-4
YUICHI KITAHARA P3-B-024
YUICHI SUZUKI IS-4-6
YUICHIRO INOUE P3-N-078
YUICHIRO WATANABE P1-B-13
P1-B-014
P1-B-027
P3-B-002
YUICHIRO YAMADA P3-N-060
YUJI GOTO O-020
YUJI KITAICHI P3-B-068
SP-4-2
YUJI KUBO O-047
YUJI MISHINA WS-5-1
YUJI ODAGAKI P1-N-021
YUJI OKAZAKI P1-B-099
P3-B-059
P1-B-016
P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-085

	P3-B-022
	P3-B-082
	P3-B-100
	SP-3-1
YUJI SATO	OS-5
YUJI TAKANO	O-040
YUJI TANAKA	O-019
	P1-B-082
	P1-B-083
	P3-B-023
	P3-B-094
YUJI TSUTSUI	P3-N-076
YUJI WADA	P1-B-057
YUJIRO KANEKO	SP-5-3
YUKA MAENO-HIKICHI	P1-N-026
YUKA YASUDA	P1-B-020
	P3-B-043
YUKAKO MORIGUCHI	P1-B-097
YUKAKO WATANABE	P3-B-101
YUKI HIROTA	WS-5-6
YUKI HOSHINA	WS-9-5
YUKI IWAHORI	P3-N-096
YUKI KAMBE	P1-N-014
YUKI KAWAKUBO	P1-B-026
	P1-B-055
	P1-B-094
	P3-B-086
	P3-B-097
YUKI OGATA	P1-N-062
YUKICHI ISHIOKA	P1-N-014
	P1-N-078
YUKIHIKO ITO	P3-N-075
YUKIHIKO SHIRAYAMA	P3-B-039
	P3-B-083
YUKIHIKO SUGIMOTO	P3-N-103
YUKIHIRO NODA	P3-B-057
	P3-N-039
	P3-N-043
	P3-N-060
	P3-N-065
	P3-N-086
YUKIKA NISHIMURA	P1-B-099
	P1-B-073
	P1-B-074
YUKIKO HIMENO	WS-9-5
YUKIKO KIMURA	P1-B-099
YUKIKO KONDO	P3-N-113
YUKIKO MORIKAWA	P3-B-101
YUKIKO SAITO	P3-B-038
	P3-B-074
YUKIKO SAKAKI	P3-N-066
YUKIO AGO	O-017
	P1-N-098
	P3-N-070
	WS-7-2
	WS-7-3
YUKIO ITO	P3-N-046
YUKIO ITOH	WS-9-1
YUKIO MIKI	P1-B-035
YUKIO TAKAMATSU	P1-B-086
	P1-N-018
	P3-N-066
	WS-8-2
YUKIO YONEDA	O-014
	P1-B-100
	P1-N-014
	P1-N-015
	P1-N-051
	P1-N-071
	P1-N-077
	P1-N-078
	P3-N-010
	P3-N-093
	P3-N-094
	P3-N-095
	WS-4-5
YUKITAKA MORITA	O-019
	P1-B-083
	P3-B-023
YUKO FUKUNAKA	P1-B-018
	P1-B-021
	P3-B-032
	P3-B-033
	P3-B-034
YUKO FUZISAKI	P1-N-098
YUKO GONDA	P3-N-018
YUKO HIGUCHI	P1-B-040
	WS-2-7
YUKO IIDA	P1-N-045
YUKO KASUYA	P3-N-105
YUKO OKAHISA	P1-B-082
	P1-B-083
	P3-B-023
YUKO SAITO	IS-3-7
YUKO TAKI	IS-2-7
YUKO WATANABE	P3-B-009
YU-LI LIU	IS-1-1
	IS-1-2
YULIANG MA	P1-N-099
YUMI SUGIMOTO	IS-2-7
YUMIKO IKEDA	WS-8-3
YUMIKO ISOBE	P1-N-103
YUMIKO SAITO	P1-N-012
YUMIYO MOROKAWA	P3-B-029
YUNG A	SP-5-5
YURI IKEDA-MATSUO	O-023
YURI IKEDA-MATSUO	WS-5-3
YURI KITAMURA	P3-B-043
YURI ONITSUKA	P1-N-073
YURIE CHIBA	P3-N-082
YURIKO MOZUE	P1-B-085
YURIKO MOZUE	P3-B-100
YURIKO OGAWA	P3-N-058
YUSUKE ISHIDA	P3-N-034
	P3-N-035
YUSUKE NAKATSU	P1-N-104
	WS-4-2
YUSUKE WAKABAYASHI	P1-B-050
YUTA FUJIKURA-OUCHI	P3-B-031
YUTA INOKUCHI	P1-N-109
YUTA ISHIZUKA	P3-B-009
	WS-6-3
YUTA YAMAMOTO	SP-6-1
	WS-9-4
YUTAKA GOMITA	P1-B-101
	P3-N-067
	P3-N-100
YUTAKA HATA	OS-5
YUTAKA KAWAKITA	P1-N-075
YUTAKA KUNITAKE	P1-B-081
	P3-B-076
YUTAKA KURANO	P1-B-025
	P1-N-085
	P1-N-088
	P3-B-093
	WS-6-2
YUTAKA MATSUOKA	P3-B-072
YUTAKA MIURA	P1-N-019
YUTAKA MIURA	P1-N-045
YUTAKA NAGATA	P1-N-084
YUTAKA SATO	P1-N-031
YUTAKA SUZUKI	O-006
	O-011
YUTAKA YATOMI	P3-B-028
YUTAKA YOSHINAGA	O-009
YUTARO SUZUKI	SP-4-1

Z

ZEZONG GU	P1-N-099
ZHONG-QING SHI	P1-N-099
ZSOLT HORVATH	O-044

あ

相崎　良美 P1-N-012
相澤　好治 WS-4-3
相原　雅子 P1-B-059
青尾　直也 IS-4-9
青木　茂樹 P1-B-028
P1-B-036
青木　弘行 WS-2-4
青砥　弘道 P3-N-075
青野　幸子 P1-N-064
青山　峰芳 P1-N-019
P1-N-045
赤川　公朗 P1-N-007
P1-N-079
赤澤　智宏 P3-N-021
赤羽　晃寿 P1-B-017
P1-B-049
P3-B-101
赤間　邦子 P3-N-019
秋山　一文 P3-B-031
秋山　直美 O-025
秋山　治彦 O-048
P1-B-007
秋山　尚徳 P1-B-079
P1-B-080
穐吉條太郎 P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075
吾郷　淳 O-039
吾郷由希夫 O-017
P1-N-098
P3-N-070
WS-7-2
WS-7-3
浅井　清文 P1-N-019
P1-N-045
浅香　琢也 P3-B-039
朝倉　哲也 P1-N-005
P3-B-070
朝倉　幹雄 O-024
P3-N-058
浅田　明子 P1-N-009
P1-N-031
朝田　隆 P1-B-005
P1-B-024
P3-B-005
P3-B-016
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-080
浅沼　貴公 P3-N-075
浅沼　幹人 P1-B-015
P3-N-067
P3-N-085
WS-4-6
浅野　富子 O-042
P1-N-028
P3-N-011
浅野　誠 P3-B-039
朝日林太郎 P1-B-099
味岡　逸樹 O-004
P3-N-018
東　貞宏 P1-N-005
P3-B-070
東　泰孝 P1-N-083
安宅　勇人 P3-B-027
足立　香代 SP-7-1
安達　直樹 P3-B-058
P3-B-069
穴見　公隆 P1-B-042
アハメド　Md. マヒューディン P3-N-001
アブディン　ジョイナル O-026
阿部エリカ P1-N-035
阿部　修 P1-B-028
P1-B-036
安部　秀三 P3-B-005
阿部俊太郎 P1-B-099
安部　千春 P1-B-068
P1-B-070
阿部　哲也 P3-B-039
安部　博史 P1-B-063
P3-B-009
阿部　桃子 P3-N-026
阿部　亮 P3-B-085
安部川智浩 IS-1-8
P3-N-068
天沼　誠 P1-B-059
天野　渉 P1-N-083
雨宮　智之 WS-4-3
新井佐和子 WS-9-5
荒井　宏文 WS-2-7
新井　平伊 P3-B-027
新井　誠 P1-B-022
P3-B-011
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
新井　義文 P3-N-104
荒川　力 P3-N-111
荒川　基記 P1-N-096
荒川　亮介 P3-B-037
荒木　一明 P3-N-029
P3-N-110
荒木　剛 P1-B-036
P3-B-086
荒木　博陽 O-018
P3-N-056
P3-N-071
P3-N-072
P3-N-100
荒木　陽子 P3-N-012
荒木　亘 O-048
新家　瑠奈 WS-5-1
有田　秀穂 P3-B-062
有波　忠雄 JSP-1-3
P1-B-022
P3-B-011
P3-B-053
アリフ　モハンマド P3-N-001
有馬　邦正 P3-B-018
有村奈利子 P1-N-036
P1-N-037
有銘預世布 P3-N-045
アルカム　トルソン IS-3-8

い

飯島　淳彦 P3-B-085
飯嶋　良味 P3-B-018
P3-B-051
飯島　佳路 P3-B-080
飯田　純子 OS-5
飯田　裕子 P1-N-045
飯高　哲也 P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
伊賀　淳一 P1-B-052
P3-B-035
五十嵐道弘 P1-N-056
井川真理子 P3-B-079
生田亜希子 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
池内　俊彦 P1-N-030
池内　学 O-023
池上　大悟 IS-4-8
池澤　浩二 P1-B-038
池田　暁史 P1-B-092
P3-B-060
池田　英二 P1-B-076
池田　和隆 JSP-5-2
P1-B-086
P1-N-018
P3-N-066
WS-8-2
池田　和代 P3-N-016
池田　研二 P1-B-007
池田　耕士 P3-B-074
池田　穣衛 P1-N-087
WS-7-1
池田　哲也 P1-B-063
池田　智明 P1-N-111
池田　弘子 P3-N-032
池田　官司 P1-B-006
P3-N-049
JSP-2-5
SP-6-2
WS-7-6
池田　正明 P3-N-112
WS-7-4
池田　匡志 JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
池田裕美子 WS-8-3
池中　一裕 P3-N-006
P3-N-013
P3-N-016
WS-1-7
WS-2-2
WS-2-5
池ノ内篤子 P1-B-043
池本　桂子 P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
池本　卯典 O-038
伊澤　良介 P1-B-085
石井　章寛 P3-N-006
石井　澄和 SP-5-3
P1-B-066

P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
石井　貴男　JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
石井　洋平　P3-B-078
石井　良平　P1-B-038
石岡　佑吉　P1-N-014
P1-N-078
石兼　真　P3-N-077
石川　崇　O-039
石川　正憲　P1-B-005
石川　充　O-031
石川　保幸　P1-N-008
WS-2-1
石黒　弘毅　P1-B-022
石黒　浩毅　P3-B-053
石毛久美子　P1-N-096
石郷岡　純　P1-B-008
石崎　泰樹　P3-N-015
石田　康　P1-B-063
P3-B-009
石田　雄介　P3-N-034
P3-N-035
石田　竜二　P1-B-085
P3-B-100
石塚　公子　P3-B-013
石塚　雄太　P3-B-009
石塚　佑太　WS-6-3
石橋　哲　O-010
石橋　正　P3-N-044
石原小太郎　WS-7-2
石原　義久　P1-N-061
石原　良子　P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
IS-1-7
石松　隆和　P3-B-089
石丸　直樹　P3-N-107
石山　健夫　P3-N-044
伊集院　将　P3-B-028
石渡みずほ　P1-B-053
P1-B-054
P3-B-055
泉　剛　O-015
P3-N-091
WS-2-6
出雲　信夫　P3-N-051
P3-N-054
イスラム　モハマドシャハルル　O-035
伊勢　寛　WS-4-3
磯　達也　P3-N-015
磯　博行　WS-4-5
礒島　康史　P3-N-103
礒辺　俊明　P1-N-031
P1-N-056
礒部裕美子　P1-N-103
井田　逸朗　P1-B-059
伊田みちる　P1-N-064
板倉　誠　P1-N-009
P1-N-047
板坂　典郎　IS-4-7
O-040
市岡　宗悟　P1-B-070
市川　和洋　SP-10-4
一坂　吏志　P3-N-106
伊地知　明　P1-B-025
一瀬　宏　O-045
市場　美緒　P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
一見　喬子　P1-N-075
井出　政行　P1-B-024
伊藤　愛　WS-5-3
伊藤　晃依　P1-B-045
伊東亜紀雄　IS-3-8
伊藤　彰　P3-N-044
伊藤　恭子　WS-4-3
伊藤　健吾　WS-7-5
伊藤　憲治　P3-B-097
伊藤　侯輝　IS-1-8
P3-N-068
伊藤　卓　P1-B-066
SP-5-3
伊藤　龍生　P1-N-065
伊藤　千裕　P3-B-031
伊藤　尚弘　P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
伊東　秀記　O-042
P1-N-028
P3-N-011
伊藤　弘晃　P1-N-019
伊藤　博子　P1-B-062
WS-2-7
伊藤　浩　P3-B-037
伊藤　浩行　P1-N-065
伊藤　文隆　WS-7-5
伊藤　誠　P3-B-092
伊藤　正徳　O-043
伊藤　美奈　JSP-5-4
P3-N-099
伊藤　保志　P1-N-109
伊藤　幸男　P3-N-046
WS-9-1
伊藤　幸彦　P3-N-075
伊藤　芳久　P1-N-096
糸川　昌成　JSP-2-4
P1-B-022
P1-B-085
P3-B-011
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
糸原　重美　P3-N-086
稲垣　忍　P1-N-034
P1-N-059
稲垣　卓司　P3-B-026
稲城　玲子　WS-4-5
稲熊　隆博　P1-N-084
稲田　健　P1-B-008
稲田　俊也　IS-1-7
P1-B-022
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-011
P3-B-021
P3-B-051
P3-B-053
稲津　正人　P1-N-016
稲富　宏之　P1-B-039
乾　幸二　P3-B-082
乾　隆　O-020
乾　誠　P1-N-001
乾　洋輔　P1-N-110
井上　和秀　JSP-3-4
P1-N-022
P3-N-114
WS-3-3
WS-3-5
WS-5-4
井上　浄　O-013
井上　顕　P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
井上　幸紀　P1-B-079
P1-B-080
井上佐和子　P3-N-078
井上　新平　P3-B-044
井上　猛　O-015
P1-B-046
P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
井上　俊洋　O-009
井上　順雄　O-006
O-011
P3-N-019
井上　秀之　JSP-1-4
P1-B-028
P1-B-085
井上　誠　JSP-5-3
SP-7-1
井上　正樹　WS-9-5
井上　雅之　P3-B-084
井上雄一朗　P3-N-078
井上　陽子　WS-4-3
井口　勇太　P1-N-109
居原　秀　P1-N-110
P3-N-108
井原　康夫　WS-1-3
茨木　京子　P1-N-100
今井　一英　P1-N-018
今井　貴雄　WS-1-1
今井　智之　JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
今泉　和則　O-021
P1-N-024
P1-N-082
P1-N-091

SP-7-3
今泉　陽一　O-010
今高　寛晃　WS-1-1
今中　章弘　P3-N-098
今西泰一郎　P1-N-013
今村　明　P3-B-022
今村　誠　WS-4-3
井本　敬二　O-046
井本　滋　P3-B-072
伊豫　雅臣　P3-B-090
P1-B-082
P1-B-083
P1-B-087
P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
入江　康至　P3-N-061
入谷　修司　JSP-2-3
入野　康宏　P1-N-022
岩井　孝志　P3-N-105
岩倉洋一郎　P1-N-087
岩崎　克典　P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
岩崎さおり　P1-N-034
岩崎　俊司　P1-B-046
岩崎　真三　P1-B-047
岩崎　晋也　P3-B-053
岩崎　倫政　O-022
岩島久美子　P3-B-095
P3-B-096
岩瀬　真生　P1-B-038
P1-B-042
岩田　光治　P1-N-112
岩田　仲生　JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-021
P3-B-030
P3-B-048
P3-B-051
岩田　泰秀　O-037
P3-B-001
P3-B-051
P3-B-090
岩波　明　P1-B-036
岩堀　有希　P3-N-096
岩村　樹憲　P3-N-069
P3-N-090
WS-8-2
岩本　郁子　O-042
P3-N-011
岩本　和也　JSP-4-4
岩山　佳美　P1-B-024
P1-B-051
P3-B-014
P3-B-051

う

ウィルキンス　メガン　O-044
植木　昭紀　P1-B-077
植木　裕司　P3-N-053
上田　敬太　P3-B-046
植田　浩平　P1-B-048
上田　晴康　SP-6-1
植田　英寛　P1-N-062
植田　弘師　JSP-5-3
上田　浩　P1-N-028
上田　雅史　OS-7
植月　美希　P1-B-036
上野　修一　JSP-4-2
P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
上野　光　WS-3-5
植野　秀男　P1-B-077
上野　瞳　IS-3-7
上野美華子　P1-B-017
P1-B-049
上野　易弘　P1-B-098
上原　隆　P1-B-062
上原　孝　P1-N-099
上原　徹　P1-B-055
P3-B-092
翁　史旻　O-015
鵜飼　聡　P1-B-038
鵜飼　良　P3-N-075
鵜飼　渉　JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
鵜川　眞也　P3-N-034
P3-N-035
氏家　寛　O-019
P1-B-022
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
牛島健太郎　P3-N-057
臼井比奈子　P3-B-021
宇田　篤史　WS-3-4
宇田川　至　P3-B-029
内田　周作　P1-B-050
P3-B-052
内田　直　P3-B-079
内田　直樹　P1-B-044
P1-B-061
内田　裕之　P3-N-026
内田　洋子　P1-N-038
P1-N-106
内田　佳孝　P3-B-039
内富　庸介　P3-B-072
内野　茂夫　WS-1-4
内村　直尚　P3-B-017
内山　真　JSP-1-3
宇都宮健輔　P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
内海　英雄　SP-10-4
内海　真穂　P1-N-108
海野　麻未　IS-4-5
P1-B-066
P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
SP-5-3
梅景　正　P1-B-067
P3-B-012
梅田　奈苗　P1-B-048
P1-B-091
梅津　豊司　P3-N-087
浦野　友美　P3-N-022
浦野　文彦　P1-N-091

え

江頭　伸昭　P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
江崎　光剛　P3-N-065
江田　岳誉　P3-N-030
江田　岳誉　P3-N-040
榎屋　友幸　P1-N-102
榎本　健史　P3-N-044
海老澤　尚　JSP-6-6
P1-B-067
エンゲレンダー　シモン　O-019
遠藤　啓吾　P1-B-059
遠藤　憲一　P3-B-005
遠藤　健悟　SP-8-3
遠藤　純男　P3-B-087
遠藤　太郎　P3-B-087

お

及川　尚人　WS-1-3
王　淑杰　P1-N-037
王　大勇　P3-N-039
王　勇　P1-N-100
大磯　茂　O-003
P1-N-061
大岡　嘉治　P1-N-034
大掛真太郎　P1-B-105
大木　宏一　P1-N-074
大久保　拓　P3-B-027
大久保起延　P1-B-023
P3-B-010
大久保博美　P1-B-023
P3-B-010
大久保真樹　P3-B-042
大久保善朗　P3-B-037
大熊誠太郎　P1-B-084
WS-8-1
大熊　康修　P1-N-097
大熊　理香　O-008
大河内正康　P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
大澤　圭子　P1-N-022
大澤　紀之　P1-N-104
大下　顕　P3-B-102
大嶋　明彦　P1-B-007
P1-B-059
SP-6-3
大島登志男　P1-N-009

大島　紀人 P3-B-028
大嶋　優 P1-N-039
大隅　典子 P1-B-051
P1-N-081
P3-B-051
SP-9-2
太田　明 P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
太田　茂 P1-N-104
WS-4-2
太田順一郎 P3-B-094
太田　尚 IS-1-9
P3-N-096
太田　深雪 P1-B-004
太田　保之 P1-B-039
大滝　博和 P1-N-046
大谷　恭平 O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
大津　昌弘 O-006
O-011
P3-N-019
大津　嘉隆 P3-B-020
大塚　温子 P3-N-002
大塚　正人 P1-N-020
大塚　正成 O-032
大槻　露華 P1-B-022
大戸　茂弘 JSP-6-2
P3-N-057
大友　麻子 P1-N-087
WS-7-1
大西　隆 JSP-1-5
P1-B-078
P3-B-040
P3-B-043
大西　知絵 P1-B-100
大西　哲生 P1-B-024
P1-B-051
P3-B-051
大野　欽司 EL-6
大野　耕策 OS-3
大野　孝浩 P1-B-092
P3-B-060
大羽　尚子 P3-B-051
大庭　理寛 P1-N-040
P1-N-041
大橋　聡 P1-N-080
大橋　順 P1-B-016
大林　長二 P3-B-008
大平　敦彦 P1-N-064
近江谷克裕 P3-N-112
大村　優 P3-N-091
大森　麻江 O-041
大森　治 P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
大森　哲郎 JSP-4-2
P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
大森　まゆ P1-B-042
大谷　晋 P1-N-095
大八木保政 SP-7-2
岡　淳一郎 P3-N-105
岡　拓磨 P3-N-055
岡崎　祐士 P1-B-016
P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-085
P1-B-099
P3-B-022
P3-B-059
P3-B-082
P3-B-100
SP-3-1
岡田　誠司 WS-5-5
岡田　武也 P3-B-018
岡田　務 P1-B-035
緒方　歩 P1-N-111
緒方麻衣子 P1-N-091
小方　茂弘 P3-N-007
WS-6-5
緒方　有紀 P1-N-062
岡冨　大輔 P3-N-009
岡野　ジェイムス洋尚 O-008
WS-1-6
WS-3-1
岡野　栄之 O-008
O-010
WS-1-1
WS-1-6
WS-3-1
WS-5-5
WS-5-6
岡野－内田　孝幸 P3-N-015
岡久　裕子 P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
岡部　繁男 P1-B-042
岡部　伸幸 P3-B-094
岡村　斉恵 P1-B-105
岡村　信行 P3-N-092
SP-10-3
岡村　春樹 SP-6-1
WS-9-4
岡村　均 JSP-6-1
岡本　昌之 O-007
岡本　泰昌 SP-4-3
岡本　洋平 P1-B-012
小川　智 WS-4-5
小川しおり P1-B-088
小川　園子 SP-8-1
小川　紀雄 P3-N-067
P3-N-085
WS-4-6
小川　裕行 P3-B-082
小川百合子 P3-N-058
荻田喜代一 O-044
P1-N-066
P1-N-067
P1-N-090
P3-N-095
奥川　学 P3-B-038
P3-B-074
奥田　勝博 P1-N-104
奥田　尚紀 IS-1-9
奥田　隆志 O-047
奥田　友宏 P3-N-092
奥田　洋明 P1-N-053
P1-N-055
奥田八重子 P3-N-089
奥野　良子 P1-B-061
奥村　正紀 P3-B-037
小倉　明彦 P1-N-010
小椋　利彦 WS-5-6
小倉　博雄 P3-N-081
小椋　正人 P1-B-100
P1-N-051
小栗　崇史 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
尾崎　紀夫 IS-1-7
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-082
P1-B-083
P1-B-088
P3-B-021
P3-B-030
P3-B-048
P3-B-051
尾崎美和子 P3-N-029
長田　賢一 O-024
P3-N-058
小沢　直哉 P1-N-095
小澤　寛樹 P1-B-039
P1-B-069
P3-B-022
押淵　英弘 P1-B-008
小田垣雄二 P1-N-021
小田切　啓 P3-B-009
落　裕美 P3-B-028
音羽　健司 P1-B-016
P1-B-067
尾内　雅美 P3-B-028
鬼塚　俊明 P1-B-090
P1-B-094
P3-B-008
P3-B-086
鬼塚　悠里 P1-N-073
鬼塚　龍 P1-N-111
小野　勝彦 P3-N-016
小野　健治 P3-N-083
WS-7-5
小野賢二郎 P3-N-079
小野　慎治 P3-B-022
小野　貴文 JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
WS-7-6
尾上久一郎 WS-7-1
尾上　浩隆 P3-B-049

小野沢　要 P1-N-013
小幡　邦彦 O-046
小幡菜々子 P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
小俣　直人 P1-B-057
表　弘志 P1-N-020
織内　昇 P1-B-059
織壁　里名 P1-B-085
P3-B-100
織田　泰寛 P3-B-083
隠沢　和恭 P3-N-009

か

賈　飛勇 P3-N-092
甲斐　利弘 P1-B-079
P1-B-080
貝淵　弘三 WS-3-2
P1-N-025
P1-N-036
P1-N-037
P1-N-081
SP-9-1
WS-1-2
貝谷　久宣 P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
加賀美真人 P3-B-024
鹿川　哲史 O-009
垣内　千尋 P1-B-053
P1-B-054
柿木　隆介 P3-B-082
柿田　明美 P3-N-030
WS-2-4
垣田　康秀 P3-B-028
柿本　拓也 P1-B-073
P1-B-074
郭　哲輝 P1-N-006
角田　茂 P1-N-087
角田　大智 P1-N-075
角田　享也 WS-7-3
籠橋　麻紀 P3-N-088
笠井　清登 JSP-1-4
JSP-2-2
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-085
P1-B-094
P3-B-086
P3-B-097
笠井　慎也 P1-B-086
笠井　久隆 O-006
O-011
笠原　二郎 IS-2-6
笠原　和起 P1-B-053
P3-B-055
P3-B-057
梶井　靖 IS-4-5
SP-8-3
梶木　直美 P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
柏野　牧夫 WS-6-6
鹿島　晴雄 SP-5-4
WS-3-1
柏村信一郎 SP-6-1
梶本　修身 P1-B-042
柏　淳 IS-4-5
SP-5-3
梶原　良修 IS-2-7
数井　裕光 P3-B-043
数野　安亜 P3-B-054
粕谷　優子 P3-N-105
片岡　浩平 P1-B-079
P1-B-080
片岡　正和 P1-N-005
P3-B-070
片桐　直之 P3-B-062
片山　貴博 P3-N-026
片山　理人 P1-N-057
片山　容一 JSP-3-3
勝又　修 P1-N-005
勝屋　弘忠 P1-N-019
P1-N-045
桂　昌司 P1-B-084
WS-8-1
桂　芳子 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
加藤亜紀子 O-015
加藤　晃 P1-N-029
加藤　邦夫 P3-B-004
P3-B-044
加藤　晃一 P1-N-108
加藤　敏 P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
加藤　聖 P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070
P1-N-072
加藤　俊亮 P1-N-051
加藤　節子 O-045
加藤　泰介 P3-N-029
P3-N-110
加藤　孝司 WS-7-5
加藤　隆弘 P1-B-001
P1-B-090
加藤　武 P1-N-040
P1-N-041
P3-N-001
加藤　忠史 JSP-4-4
P1-B-016
P1-B-051
P1-B-053
P1-B-054
P3-B-012
P3-B-014
P3-B-018
P3-B-051
P3-B-054
P3-B-055
P3-B-057
加藤　寿章 P1-N-084
加藤　進昌 P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-056
P1-B-067
P1-B-085
P1-B-086
P1-B-094
P3-B-028
P3-B-054
P3-B-086
P3-B-097
WS-2-2
加藤　総夫 JSP-3-2
加藤真依子 P1-B-025
P1-N-085
加藤　正人 P3-B-097
加藤　正義 P1-N-093
加藤　元久 P3-N-092
門脇　孝 P3-B-028
門脇　真 O-005
金井　重人 O-024
P3-N-058
鹿中　紀子 P1-B-023
金澤　佳人 P1-N-103
金原　信久 P3-B-039
カヌエト　レオニダス P1-B-038
金子　周司 IS-4-6
O-025
兼子　直 P3-B-095
P3-B-096
SP-5-1
金子　尚史 P1-B-013
P1-B-014
P1-B-027
金子　雅幸 P1-N-097
金子雄二郎 SP-5-3
金子　葉子 P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
金田　絢子 P3-B-095
P3-B-096
金田　智津 P1-N-062
金田　典雄 P1-N-093
兼松宗太郎 P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
金村　米博 P3-N-061
兼本　浩祐 P1-B-084
金本　聡自 O-021
SP-7-3
鎌倉　昌樹 O-014
鎌田　幸子 P1-N-035
神尾　陽子 P3-B-088
P3-B-091
上崎　善規 P3-N-061
P3-N-113
上島　国利 O-013
P3-B-018
紙野　晃人 P1-N-029
P1-N-032
上村　誠 P3-B-029

神谷　拝 O-033
神谷　篤 P3-N-042
WS-1-5
亀井　淳三 P3-N-055
P3-N-082
亀井　千晃 O-036
O-039
O-041
亀井　浩行 JSP-5-4
P3-N-065
亀ヶ谷悦子 P1-N-018
亀谷富由樹 O-048
P1-N-023
P1-N-101
亀谷　瑞枝 P1-B-053
P3-B-012
鴨田佐知子 P1-B-047
唐沢　淳一 P1-B-003
河合　克宏 P1-N-010
河合　香里 WS-9-4
河合　智子 WS-9-4
川北　豊 P1-N-075
川口ちひろ P3-N-103
川久保友紀 P1-B-026
P1-B-055
P1-B-094
P3-B-086
P3-B-097
川越　千佳 P3-B-009
川崎　敏 P1-N-003
川崎　俊之 WS-7-2
川崎　康弘 P1-B-037
P3-B-036
SP-5-2
河崎　陽一 P3-N-100
川島　邦裕 JSP-1-1
P1-B-019
P3-B-030
川島　敏郎 P3-B-076
川田　現 OS-5
川田　浩一 P1-N-066
P1-N-090
川田智恵子 P3-N-089
川田　秀樹 P1-B-047
川西　洋一 P3-B-016
河野　充彦 P3-B-044
河原　裕憲 WS-1-1
河邉　譲治 P1-B-079
河辺　譲治 P1-B-080
川村　宏樹 P3-N-040
寒川　賢治 O-027
諫田　泰成 P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
菅野　武史 P3-N-073
P3-N-074
神庭　重信 P1-B-001
P1-B-090
P3-B-008
P3-B-075
SP-3-3
SP-6-4
神戸　悠輝 P1-N-014
P1-N-078

き

季　暁飛 IS-1-7
菊地　章人 P1-B-064
P1-B-065
P3-B-066
P3-B-067
菊地　哲朗 O-016
菊池　尚美 P3-B-065
菊池　泰樹 P1-B-039
菊山　裕貴 P1-B-002
P3-B-077
岸　宗一郎 P1-N-030
岸　太郎 JSP-1-1
P1-B-019
P3-B-030
岸本　年史 P1-N-044
P3-N-078
岸本真希子 P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
喜瀬　光男 P3-N-075
喜田　聡 SP-8-3
木田　次朗 P3-B-079
喜多　大三 P3-N-067
木田　泰之 WS-5-6
喜多　淑子 P3-N-111
北市　清幸 WS-8-4
WS-8-5
北市　雄士 P3-B-068
SP-4-2
北尾　達哉 P1-N-098
北尾　康子 WS-4-5
北川　久 O-016
P3-N-064
北澤　茂 P3-N-088
北澤　裕美 P1-N-105
北澤　康久 P3-B-101
北島　剛司 JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
北中　純一 P3-N-062
P3-N-063
北中　順恵 P3-N-062
P3-N-063
北原　裕一 P3-B-024
喜多村　健 WS-6-4
北村　俊雄 P3-N-025
北村　尚士 WS-5-1
北村　登 P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
北村　秀明 P1-B-027
P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
喜多村祐里 P3-B-043
北村　佳久 P1-B-101
P3-N-067
北山　滋雄 O-026
P1-N-017
北山　友也 O-026
P1-N-073
北山　徳行 P3-B-073
鬼頭　昭三 P3-N-005
P3-N-014
鬼頭　伸輔 P1-B-092
P3-B-060
P3-B-063
木内佐和子 P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
木下清二郎 P3-B-049
木下　利彦 P3-B-038
P3-B-074
木下　祐一 SP-10-4
木下　葉子 JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
木平　健治 P3-N-009
木村　仁美 P1-B-100
木村　眞吾 P1-N-003
木村　輝雄 P3-B-087
木村　敏史 P3-N-096
木村　修代 P3-B-043
木村　康浩 P3-N-009
木村友伎子 P1-B-099
木山　博資 WS-6-4
久和　茂 P3-N-042
Jiang　Hua P1-N-107
姜　経緯 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
キョウ建生 P1-N-052
切池　信夫 P1-B-079
P1-B-080
切原　賢治 P3-B-086
金　鐸 O-035
金　吉晴 P3-B-072
P3-B-073

く

谷　新医 P3-B-004
Gu　Zezong P1-N-099
クイン　シニード P3-B-073
クーパー　エドワード O-044
クォン　チャンヒュック P1-B-088
葛巻　直子 O-012
O-029
久住　一郎 O-027
P1-B-058
P3-B-050
SP-4-2
楠本　朗 WS-6-2
口岩　聡 P1-N-061
工藤　元 WS-7-5
工藤　崇 JSP-6-5
工藤　喬 O-021
P1-N-029
P1-N-032
SP-7-3

工藤　紀子 P1-B-036
工藤　玄恵 P1-N-105
國井　泰人 P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
P3-B-061
國田　竜太 P1-N-087
WS-7-1
國武　裕 P1-B-081
P3-B-076
功刀　浩 JSP-1-6
JSP-4-3
O-013
P1-B-012
P1-B-020
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
P1-B-078
P1-N-105
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-051
P3-B-056
P3-B-058
P3-B-069
久保健一郎 WS-1-5
久保　均 P3-B-071
久保　祐二 O-047
久保　嘉彦 P3-B-043
久保島恭子 P3-N-050
P3-N-090
P3-N-069
窪田　杏子 O-013
P1-N-097
久保田健夫 WS-1-4
窪田　美恵 P3-B-055
P3-B-057
久保田泰考 P3-B-047
P3-B-064
熊谷　春乃 P3-N-110
熊谷　恵 P3-N-112
熊倉鴻之助 P3-N-002
P3-N-003
熊野　澄江 P1-B-055
熊野　宏昭 P1-B-074
熊野　大志 P1-B-059
熊丸　絵美 P1-N-105
P3-B-058
P3-B-069
久米　秀明 O-048
P1-N-023
倉知　正 P3-N-015
倉知　正佳 P1-B-037
P1-B-040
P1-B-062
P1-B-085
P3-B-036
SP-5-2
WS-2-7
倉野　裕 P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
倉林　正彦 P3-N-015
倉増　敦郎 P3-B-031
倉増　敦朗 P3-N-092
倉本　展行 O-044
栗原　正 P3-N-023
栗原　直樹 P1-N-080
栗本　龍 P1-B-038
P3-B-043
栗山　茂樹 P3-N-016
車地　暁生 P1-B-066
黒岩　俊彦 O-010
黒川　弘晶 P3-B-074
黒木　俊秀 P3-B-075
SP-3-3
SP-6-4
黒澤　茂樹 JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
黒須　貞利 P3-B-081
黒田　重利 O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
P3-B-098
黒田　摂子 P1-N-025
黒田　喜幸 P1-N-064
黒滝　直弘 P3-B-022
桑島　孝明 WS-6-7

け

ゲーリー　ダンカン P1-B-008

こ

小池　香 P1-B-105
P3-B-083
小池　浩司 WS-9-5
小泉　恵太 O-035
小泉　修一 WS-5-4
小泉　裕紀 P1-B-105
小泉美和子 O-040
小出　剛 P1-B-086
小出　直史 P1-N-089
康　純 P3-B-077
香西　克之 P1-N-017
幸坂　葵 P1-N-053
P1-N-055
高坂　新一 P1-N-022
P3-N-021
P3-N-023
WS-1-4
合志　英美 P1-B-044
幸田　和久 P3-B-012
河野　創一 P1-B-096
P3-B-061
河野　眞美 P1-B-105
光野　義隆 P1-N-039
幸山　敦子 P1-B-095
郡山　恵樹 P1-N-068
古閑　一実 P3-N-096
古閑（末竹）　さよ子 P1-B-045
古閑比佐志 P1-N-018
P1-N-056
古賀　農人 P1-B-022
P3-B-011
古賀　良彦 P1-B-092
P3-B-060
P3-B-063
小亀　浩市 IS-3-9
古郷　幹彦 P1-N-034
小崎　俊司 P1-N-110
小鹿　幸生 P3-N-104
越川　憲明 P1-B-093
P3-N-032
P3-N-089
小島　卓也 JSP-1-3
P1-B-023
P1-B-085
小島　直樹 P3-B-076
小嶋　久子 P1-N-050
牛頭　峰一 P3-B-020
小菅　麻子 O-013
P3-B-018
小関　裕代 WS-2-6
小高　辰也 O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
古武弥一郎 P1-N-104
WS-4-2
小谷　彩子 P3-N-032
小谷　定治 P3-N-081
児玉　健介 P1-B-068
P1-B-070
児玉　匡史 P3-B-098
Cox　Gregory A. P1-N-087
後藤　恭子 P1-B-077
後藤　大介 P1-B-096
P3-B-061
後藤　達彦 P3-B-099
後藤　文夫 P3-N-015
後藤　祐児 O-020
小浜　恵子 P3-N-113
古林亜由美 P1-B-050
P3-B-052
小林　薫 P3-B-024
小林　和人 P1-N-081
小林　克典 WS-8-3
小林　香奈 WS-9-1
小林　憲太 P1-N-081
小林　哲生 P3-B-086
小林　秀昭 P3-N-045
小林　寛和 P1-N-008
小林　正明 P1-N-033
小林　真之 P1-B-093
小林三和子 O-022
小藤　剛史 P1-N-007
駒野　宏人 IS-3-9
P1-N-060
五味不二也 P1-N-038
P1-N-106
五味田　裕 P1-B-101
P3-N-067

P3-N-100
小宮山　徳太郎 P1-B-082
P1-B-083
P1-B-084
小紫　俊 P3-N-024
小森　忠祐 P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
小森　照久 P3-B-059
古谷野　亘 EL-1
小山　司 IS-1-8
O-015
O-027
P1-B-046
P1-B-058
P3-B-050
P3-B-068
P3-N-068
SP-1
SP-4-2
權田　裕子 P3-N-018
近藤　茂忠 WS-9-4
近藤　慎一 P1-N-024
近藤　尚武 IS-2-6
近藤　宏明 P1-N-048
近藤　洋史 WS-6-6
近藤　靖 O-006
O-011
近藤ゆき子 P3-N-113
今野幸太郎 P3-N-091

さ

崔　虎星 P1-B-010
P1-B-098
祭　友昭 O-006
O-011
P3-N-019
サイアルディ　アドルフォ P1-N-074
財津　潔 P3-B-023
斉藤　真一 IS-1-7
斎藤　顕宜 P3-N-055
齋藤　敦 P1-N-091
齋藤　淳 P3-B-031
齋藤　綾子 P1-N-079
斉藤　治 O-013
P1-B-020
P1-B-029
P1-B-042
P1-B-078
P3-B-018
P3-B-040
斉藤　邦明 IS-3-8
P3-N-060
齋藤　諭 JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
斉藤　繁 P3-N-015
齋藤　真一 P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
斉藤　太郎 P1-N-009
P1-N-031
齋藤　利和 JSP-2-5
P1-B-006
P3-B-053
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
斎藤　博幸 P1-N-052
斎藤　文典 O-001
斉藤まなぶ P3-B-095
P3-B-096
齊藤　祐子 IS-3-7
齊藤　幸子 P3-B-038
P3-B-074
斎藤祐見子 P1-N-012
佐伯万騎男 P3-N-061
坂　彰子 WS-1-3
酒井　浄 SP-10-4
酒井　努 P1-B-007
坂井　美香 P3-N-031
阪上　洋行 IS-2-6
O-031
O-046
阪木有紀子 P3-N-066
榊原　伸一 WS-1-6
坂口　絵美 P3-N-026
坂口　学 P1-N-029
坂口　昌徳 O-010
WS-5-6
坂田　深一 P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
坂元　薫 P3-B-051
坂本　淳 P1-B-103
坂本　貴 P3-N-012
相良　英憲 P1-B-101
櫻井　映子 P3-N-092
桜井　薫 P1-B-098
桜井　武 JSP-6-3
桜井　準 P3-N-018
櫻井　裕之 P1-N-070
迫田　順哉 P3-N-017
笹川　展幸 P3-N-002
P3-N-003
佐々木愛子 P3-B-094
佐々木和彦 P1-N-003
佐々木　司 JSP-1-4
P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-067
P3-B-012
P3-B-097
SP-3-1
佐々木雅之 P1-B-090
佐々木泰治 O-023
P1-N-027
WS-5-3
笹谷　晴恵 P1-N-030
貴家　康男 O-024
P3-N-058
佐藤　啓生 IS-1-9
佐藤亜沙美 P1-B-068
P1-B-070
佐藤　徳 P1-B-074
佐藤　愛美 P3-N-083
佐藤健一郎 P3-N-027
佐藤　隆夫 P1-N-065
佐藤　拓 P1-N-005
P3-B-070
佐藤　俊樹 P3-B-094
佐藤　利正 P3-B-092
佐藤　典子 P1-B-077
佐藤真衣子 O-017
佐藤　真 O-007
WS-6-4
佐藤　充子 P3-N-032
佐藤　勇次 OS-5
佐藤　裕 P1-N-031
佐柳　友規 P3-N-020
佐野　輝 P1-B-025
P1-B-052
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
佐野　護 P1-N-054
佐原　成彦 IS-3-7
SULTZER　DAVID P1-B-079
澤　明 O-033
P3-B-013
P3-N-042
P3-N-043
WS-1-5
沢口　義人 P3-B-102
澤田　健 P3-B-004
P3-B-044
澤田　敏 P3-B-074
澤田正二郎 P3-B-099
澤田　誠 P1-N-040
P1-N-041
P3-N-083
WS-7-5
澤村　貴子 O-033
澤村　岳人 P3-B-099
澤村　直哉 O-033
澤本　和延 O-010
WS-5-6

し

Shi　Zhong-Qing P1-N-099
椎谷　友博 P3-N-102
しぇーん　りあ P3-N-060
Shefner　Jeremy M. P1-N-087
シェントン　マーサ P3-B-041
塩入　俊樹 P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
塩坂　貞夫 P1-N-008
WS-2-1
塩崎　一昌 P1-B-076
塩田　勝利 P1-N-086
P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
塩田　惇 O-031

塩田　清二 P1-N-046
P1-N-048
塩田　倫史 WS-4-1
塩見　進 P1-B-079
繁田　悦宏 P1-B-086
重見　研司 OS-7
雫石　正明 P3-B-099
ジッセル　ランドカッツ P1-N-052
志津野朋子 P3-B-018
篠崎たき子 P3-B-065
篠田　友靖 P1-N-025
WS-1-2
篠田　直之 P3-B-083
篠原　一之 P1-B-069
P1-B-095
P3-B-089
篠原　学 P3-B-024
四戸　敦子 P3-B-090
芝崎　真裕 WS-8-1
柴田　重信 JSP-6-5
芝田　晋介 O-008
WS-1-6
柴田　智行 P3-B-020
柴田　護 P1-N-074
地引　逸亀 P1-B-047
渋谷　俊臣 P1-N-046
澁谷　孝之 P3-B-039
澁谷　治男 P3-B-028
嶋澤　雅光 P1-N-109
島田　早織 P1-N-096
島田　昌一 P3-N-034
P3-N-035
島田　秀穂 P3-B-027
島田　康人 P3-B-059
嶋村　勇一 P1-N-030
島本　和明 P1-B-103
清水　栄司 P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
清水かずこ P1-B-018
清水佳津子 P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
清水　邦夫 P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
清水　聰 P1-B-047
清水　健史 O-009
清水　典史 P3-N-051
P3-N-054
清水　秀夫 P3-N-104
清水　光明 P1-B-034
清水　光恵 P3-B-047
P3-B-064
下家　浩二 P1-N-030
下薗　哲 P3-B-054
下田　和孝 P3-B-031
下田　重朗 P1-N-044
霜田　靖 P1-N-062
P1-N-063
ジャヤシラケ　カル P3-B-045
Zhu　Hui P1-N-107
姜　広宇 P3-B-004
周　園 P3-N-039
周　世イ P1-B-037
ZHOU　SHI-YU P3-B-036
周　世 SP-5-2
樹下　成信 P1-N-020
徐　海源 P3-N-112
WS-7-4
小路　純央 P3-B-078
P3-B-084
ジョセフ　カラブレーゼ P3-B-047
P3-B-064
Johnson　Dianna O-004
白石　博久 P1-N-060
白尾　智明 P1-N-057
白川　治 P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
P3-B-011
白木賢太郎 P1-N-092
白久　博史 P3-N-041
WS-6-5
白崎　康文 P1-N-103
白山　幸彦 P3-B-039
P3-B-083
城石　俊彦 P1-B-086
城山　隆 P3-B-059
P3-B-082
神　絵里香 P1-N-054
神　和司 P3-N-105
新開　隆弘 P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
新郷　哲郎 O-010
新郷　明子 P3-N-005
P3-N-014
眞城　英孝 P1-B-077
新谷　紀人 P3-N-103
WS-7-3
シントン　クリストファー P1-B-088
新野　秀人 P3-B-026

す

末丸　克矢 P3-N-071
P3-N-072
須賀　圭 P1-N-079
須賀　英道 P3-B-102
管　心 JSP-1-4
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P3-B-097
菅谷津貴子 P1-N-047
菅谷　渚 P1-B-067
杉浦　健之 P1-N-019
杉浦　弘子 P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
杉野春日子 P3-N-064
杉原　玄一 P3-B-051
杉本　達哉 P3-B-074
杉本　幸彦 P3-N-103
杉本　由美 IS-2-7
杉山　千絵 P1-N-015
P1-N-090
P3-N-095
杉山登志郎 OS-2
P3-B-090
杉山　直也 P1-B-076
杉山　奈美 P1-N-031
圖子田　康 P3-N-097
鈴木　敦史 P1-N-064
鈴木　彩佳 P1-N-042
P1-N-043
鈴木　映二 P1-N-005
P3-B-070
鈴木　勝昭 O-037
P3-B-001
鈴木　克治 P3-B-050
鈴木　香子 P1-N-011
P1-N-026
鈴木　豪 P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
鈴木　二郎 P1-B-089
鈴木　龍雄 O-001
鈴木　竜世 JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
鈴木　勉 IS-4-8
JSP-3-1
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
鈴木　利人 P3-B-005
P3-B-027
鈴木　智崇 P3-B-083
鈴木　則宏 P1-N-074
鈴木　秀典 WS-8-3
鈴木　弘美 WS-7-5
鈴木　雅美 JSP-3-1
鈴木　道雄 P1-B-037
P1-B-040
P1-B-085
P3-B-036
SP-5-2
鈴木　祐一 IS-4-6
鈴木雄太郎 SP-4-1
鈴木　豊 O-006
O-011
鈴木（宇都宮）　恭子 P1-N-087
WS-7-1
須田　真史 P3-B-092
スターク　アーリーン O-016
Stern　David M. P1-N-076
Schweers　Brett A. O-004
須藤カツ子 P1-N-087
須藤浩一郎 P3-B-044
須藤　康彦 P1-B-085

P3-B-100
スナイダー　ソロモン P1-N-074
砂堀　毅彦 WS-5-6
Spassky　Nathalie WS-5-6
須原　哲也 P3-B-037
スマート　トレバー O-044
スミス　ウォンリ O-019
壽美田一貴 OS-5
住谷さつき P3-B-035
P3-B-071
住吉　チカ P3-B-045
住吉　太幹 P1-B-040
P1-B-062
P3-B-045
WS-2-7
SWANSON　RAYMOND A WS-6-1

せ

清島　　満 P3-N-060
関　　規寛 P3-N-033
関　　裕子 P1-B-017
P1-B-049
関　　昌家 P3-N-033
関口　正幸 P3-N-097
関口　瑞季 P3-N-003
関根　吉統 P1-B-082
P1-B-083
関場　秀高 P3-B-028
関本　研一 P3-N-015
関屋　裕史 P1-N-024
関山　敦生 SP-6-1
P1-B-038
WS-9-4
関山　隆史 P1-B-038
P3-B-043
SP-6-1
世古　敬一 P1-N-090
清島　　満 IS-3-8
瀬戸　　光 P1-B-037
P3-B-036
瀬藤　光利 WS-3-1
Cen　Xiaobo P1-N-095
千堂　年昭 P1-B-101
P3-N-067
P3-N-100
仙波恵美子 P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
仙波りつ子 OS-7
P3-N-106

そ

鄒　　鵬 P1-N-052
P1-N-060
宗　　謙次 P1-B-069
宋　　鴻偉 P1-B-052
P3-B-035
宋　　莉秋 P1-N-073
十川　千春 P1-N-017
十川　紀夫 P1-N-017
祖父江和哉 P1-N-019
P1-N-045
染原　隆夫 P3-N-053
染矢　俊幸 EL-4
P1-B-013
P1-B-014
P1-B-022
P1-B-027
P3-B-002
P3-B-042
P3-B-085
P3-B-087
SP-4-1
曽良　一郎 JSP-5-2
P1-B-082
P1-B-083
P1-N-018
P3-N-045
WS-8-2

た

代　　紅梅 P3-N-092
ダイアモンド　アイバン P3-N-078
Dyer　Michael A. O-004
平　　英一 P3-N-113
泰羅　雅登 P1-B-023
P3-B-010
田岡　万悟 P1-N-031
P1-N-056
田賀　哲也 O-009
高雄　啓三 O-046
高尾　哲也 P3-B-016
高木　岳彦 O-008
高木　　博 WS-3-1
高木　雅規 P1-N-063
高木　淑江 P3-N-006
高坂要一郎 P3-B-044
高沢　　彰 P3-B-028
高澤　千智 O-045
高島　明彦 IS-3-7
P1-B-024
高島　康浩 P1-B-057
高瀬　勝教 P3-B-038
P3-B-074
高田　幸児 P3-N-104
高野　　桂 WS-4-5
高野　謙二 P3-B-025
高野　祐治 O-040
高橋　清武 P1-B-038
高橋　清文 P3-N-058
高橋　啓介 P1-B-059
高橋　　弘 P3-N-055
高橋　　栄 JSP-1-3
高橋　　晶 P1-B-042
高橋　　努 P1-B-037
P3-B-036
SP-5-2
高橋　知久 P3-B-099
高橋　長秀 IS-1-7
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
高橋　伸彰 O-040
高橋　禮子 P1-N-108
高橋　秀俊 P1-B-038
高橋　　均 WS-2-4
高橋　　誠 P3-B-002
高橋　理貴 P3-N-038
WS-4-3
高橋　正紀 P1-N-024
高橋　将文 P1-N-081
高橋　正身 P1-N-005
P1-N-009
P1-N-047
P3-B-070
高橋　美帆 P3-N-058
高橋　祥友 P1-B-064
P1-B-065
P1-B-071
P3-B-066
P3-B-067
高林　哲司 O-007
WS-6-4
高原　瑞恵 P1-N-059
高松　　研 P1-N-033
P3-N-027
高松　文也 P3-B-061
高松　幸雄 P1-B-086
P1-N-018
P3-N-066
WS-8-2
高見　悟郎 P1-B-004
田上　真次 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
高宮千枝子 WS-2-7
高柳陽一郎 P1-B-085
P3-B-100
瀧　　優子 IS-2-7
滝口　修直 P3-N-080
滝沢　　龍 P1-B-026
P1-B-094
瀧田麻衣子 P1-B-099
田熊　一敞 JSP-5-4
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
内匠　　透 SP-8-2
武井　延之 P3-N-029
P3-N-110
WS-6-3
武井　教使 O-037
P3-B-001
P3-B-090
武井　　満 P3-B-028
武井　雄一 P1-B-055
竹内　正吉 P1-N-083
竹内　智子 P3-N-052
武士　清昭 P3-B-062
竹島多賀夫 P1-N-018
竹島　　浩 WS-3-4
WS-9-2
武田　存央 P1-N-039
武田　弘志 P1-N-016
P3-N-052
武田　雅俊 P1-B-020
P1-B-029
P1-B-038

P1-B-042
P1-N-029
P1-N-032
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-043
SP-7-3
WS-9-3
武田　泰生　O-003
P1-N-061
武田　康宏　O-041
武田龍一郎　P1-B-063
P3-B-009
竹林　裕直　P3-N-059
竹林　浩秀　P3-N-013
P3-N-016
竹林　実　P3-B-056
WS-9-6
竹宮　孝子　P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
竹村　基彦　P3-N-062
P3-N-063
田子　久夫　P3-B-081
田坂志都子　P1-N-032
田崎　真也　P3-B-022
田島　裕久　P3-N-111
田代　朋子　P1-N-010
P3-N-038
WS-4-3
田代　英夫　P3-N-038
WS-4-3
多田　敬典　WS-3-1
多田－那須　薫　WS-5-4
立川　英一　P3-N-113
太刀川弘和　P3-B-016
立田　知大　P3-N-062
P3-N-063
龍野　良佑　P3-N-019
辰巳　晃子　P1-B-102
P1-N-044
P3-N-013
巽　雅彦　O-013
P3-B-018
P3-B-051
巽　壮生　P1-N-112
P3-N-047
巽　義実　P1-N-112
P3-N-047
立石　哲也　P1-B-081
P3-B-076
楯林　義孝　P3-B-065
田鳥　祥宏　O-016
田中　啓二　IS-3-7
田中　健一　WS-4-6
田中　悟郎　P1-B-039
田中佐知子　P1-N-046
P1-N-048
田中　昌司　P3-B-007
田中伸一郎　P1-B-092
P3-B-060
田中　大輔　O-024
P3-N-058
田中　輝明　P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
田中　稔久　P1-N-029
P1-N-032
田中　智子　O-040
田中　聖之　P1-N-072
田中　美穂　P1-B-012
田中　有史　O-019
P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
P3-B-094
田中　悦弘　P1-B-068
P1-B-070
田邉　敬貴　P1-B-052
谷井　久志　P1-B-067
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
SP-3-1
谷浦　秀夫　P1-B-100
P1-N-051
P3-N-010
谷口　直子　P1-N-010
O-010
谷野亮一郎　P3-B-036
谷向　知　P3-B-080
種子田　艶　P1-N-053
P1-N-055
田畑　秀典　P3-N-018
WS-1-4
田平　武　SP-7-1
SP-7-3
田渕　明子　O-030
O-031
P3-N-107
玉垣　千春　P3-B-038
玉置　啓祐　O-014
P1-N-071
P3-N-093
P3-N-094
田村　明子　WS-4-6
田村　浩平　P1-N-018
田村　洋明　P3-N-101
田谷真一郎　P1-N-025
WS-1-2
WS-3-2
田吉　伸哉　P3-B-035
P3-B-071
田吉　純子　P1-B-052
P3-B-035
P3-B-071
タリク　ラーマン　O-007
丹野　雅也　P1-B-103

ち

知久馬敏幸　P1-N-040
P1-N-041
P3-N-001
千鳥　正三　P1-B-044
P1-B-061
千葉　賢三　P3-N-108
P3-N-109
千葉　幸恵　P1-B-020
P1-B-029
P3-B-003
P3-B-015
千葉由利恵　P3-N-082
茶木　茂之　P1-B-003
P1-B-045
張　学軍　P1-N-107
Zhang　Jingya　P1-N-107
張　萱　P1-B-016
陳　少雲　P1-B-093
秦　麗虹　P3-B-004

つ

崔　然吉　P3-N-072
津久江　亮太郎　P1-B-042
辻　崇一　P3-N-006
辻　稔　P3-N-052
辻井　正次　P3-B-090
辻野　尚久　P3-B-062
津田　喬子　P1-N-019
津田　法子　P3-N-024
津田　誠　P3-N-114
WS-3-3
WS-3-5
津田　正明　O-030
O-031
P3-N-107
土岡　麻美　P3-B-056
WS-9-6
土田　英人　P3-B-049
土田　理恵　P3-N-103
土嶺　章子　P3-B-095
P3-B-096
土屋　賢治　P3-B-051
土山幸之助　P1-B-068
P1-B-070
筒井　正人　P1-B-043
筒井　雄二　P3-N-076
続木　雅子　P3-N-106
堤　淳　P3-B-077
綱島　浩一　P1-B-086
P3-B-028
角田　達彦　P3-N-061
角田　智哉　P1-B-071
角田　正史　WS-4-3
角田　雅彦　P1-B-040
坪井　大輔　P1-N-025
WS-3-2
坪井　優　P1-N-089
津留　壽船　P1-B-068
P1-B-070
鶴田　季典　P3-N-053

て

Dean　Brian　P1-B-051
出口　隆　O-042
でてらわどれい　せびら　P3-B-051
Dedova　Irena　P1-B-024
出山　諭司　O-025
寺江　聡　P1-B-058
寺尾　岳　P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075

寺川　進 P1-N-100
寺田　整司 O-019
寺本　哲之 P3-N-081
田　慶宝 O-001

と

杜　豊 O-001
土井　麻子 P3-N-037
土居　裕和 P3-B-089
十一　元三 OS-4
P3-B-047
P3-B-064
砥出　勝雄 O-041
藤　秀人 P3-N-057
東田　千尋 O-002
O-005
P1-N-058
遠山加奈子 P1-N-027
遠山　正彌 O-013
O-037
P1-N-053
P1-N-055
SP-9-4
遠山　陽子 P3-N-023
融　道男 P3-B-011
冨樫　広子 P3-N-091
WS-2-6
栂野　哲哉 P1-N-056
戸叶　尚史 WS-6-4
土岐　茂 P3-N-098
時田　義人 P1-N-064
徳田久美子 P3-N-044
徳永　勝士 P1-B-016
徳永　紳 O-041
徳永　博正 P3-B-043
年綱　志保 P3-B-089
戸田　達史 O-020
P1-N-092
戸田　年総 P3-N-006
P3-N-019
戸田　裕之 P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
栃木　衛 JSP-1-4
P1-B-016
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-067
P3-B-012
P3-B-097
利根川　進 PL-2
土肥　敏博 O-026
P1-N-017
P1-N-073
飛松　省三 P3-B-008
P3-B-088
P3-B-091
笘　智子 P3-N-044
富田　博秋 JSP-4-1
P3-N-045
富田　克 P3-B-084
富田　真弓 P3-B-075
冨永 吉野　恵子 P1-N-010
富山　勝則 P3-N-089
富山　貴美 P1-N-079
外山　宏 WS-7-5
戸山　芳昭 O-008
WS-5-5
豊吉　亨 P3-N-048
豊島　至 P1-N-035
豊島　学 P1-N-063
豊嶋　良一 P1-N-021
豊田　倫子 JSP-1-3
P1-B-024
P3-B-014
P3-B-051
豊満　笑加 WS-3-3
鳥居　知宏 P3-N-006

な

内木　宏延 O-020
P3-N-079
内藤　康仁 P1-N-027
内藤　理絵 P1-N-058
前野　信久 IS-1-7
直井　信 O-034
WS-4-4
直江　由衣 P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
長井　克仁 P1-N-075
永井　克也 P3-N-103
永井　潤 JSP-5-3
永井　拓 JSP-5-4
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
永井　健治 P3-B-054
中井　正三 P1-N-080
永井　美香 SP-10-4
永井　義隆 O-020
P1-N-092
中尾　智博 P3-B-075
SP-3-3
中神　卓 P3-B-095
P3-B-096
中川　彰子 P3-B-075
中川　勝博 P1-N-098
中川　伸 O-015
P1-B-058
P3-B-068
SP-4-2
中川　貴之 IS-4-6
O-025
中川　千玲 P3-N-106
中川　敏幸 O-043
中川　雅紀 P3-B-059
長崎　靖 P1-B-098
中里　泰三 P3-N-088
中里　洋一 P1-B-007
長澤　一樹 P1-N-075
WS-6-1
中島　昭 P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
仲嶋　一範 P1-N-031
P3-N-018
P3-N-043
WS-1-4
WS-1-5
中嶋　一行 P3-N-023
中島　亨 P1-B-092
P3-B-060
中嶋　敏勝 O-026
中嶋　秀満 P1-N-083
中島　康秀 P1-B-043
中島　芳浩 P3-N-112
WS-7-4
長島　秀明 O-024
永島　幹子 P1-N-069
中瀬　真治 P3-B-082
永田栄一郎 P1-N-074
永田健一郎 P3-N-114
永田　浩一 O-042
P1-N-028
P3-N-011
中田　力 P3-B-042
中田　靖 P1-B-043
永田　豊 P1-N-084
中谷　晶子 P3-N-047
P3-N-048
中谷江利子 P3-B-075
中谷　紀章 P1-B-051
永津　郁子 P1-N-094
P3-N-004
永津　俊治 P3-N-084
中津　祐介 P1-N-104
WS-4-2
中塚　幹也 P3-B-094
中富　康仁 P3-B-049
中西　圭子 P1-N-064
中西　類子 O-005
永野　隆 O-007
中野　三穂 O-024
P3-N-058
中野－手塚　満恵 P1-N-012
中鉢　貴之 P1-B-038
中林　哲夫 P1-B-020
P1-B-029
P1-B-042
P3-B-015
P3-B-018
中原　辰雄 SP-6-4
中平　英子 WS-1-7
中道　範隆 JSP-5-4
P1-B-100
P1-N-014
P1-N-015
P1-N-051
P1-N-071
P1-N-078
P3-N-046
WS-9-1
永岑　光恵 P3-B-072

中村　あき P1-N-083
中村　和生 P1-N-050
中村　和彦 P3-B-090
中村　茂生 O-017
P3-N-070
中村　純 JSP-1-2
P1-B-018
P1-B-021
P1-B-043
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
中村　健 P3-B-055
Nakamura　Tomohiro P1-N-099
中村　雅也 O-010
WS-5-5
中村　雅之 P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
中村　道子 P3-B-062
中村　愛 P3-N-019
中村　元昭 P3-B-041
中村　泰子 P1-N-022
中森　雅之 P1-N-024
中谷　雅明 WS-5-6
中山　泉 P1-N-092
中山　和彦 IS-4-7
中山　敬一 WS-3-1
中山　泰亮 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
中山　孝 O-006
O-011
P3-N-019
中山なつき O-002
南雲　康行 IS-4-8
那谷　雅之 P1-B-099
鍋島　俊隆 IS-3-8
IS-4-4
JSP-5-1
JSP-5-4
P1-N-095
P3-B-002
P3-B-057
P3-N-039
P3-N-043
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-086
P3-N-101
SP-7-1
WS-9-1
鍋山麻衣子 P3-B-075
並木　千尋 P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
奈良　康 P1-B-014
成田　絵里 P3-N-030
P3-N-040
成田　早織 P3-N-105
成田　道子 IS-4-8
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
成田　年 IS-4-8
JSP-3-1
O-012
O-028
O-029
WS-8-6
成松　久 O-010
成瀬　雅衣 WS-1-7
那波　宏之 P3-B-002
P3-N-024
P3-N-029
P3-N-030
P3-N-040
P3-N-110
WS-2-4
WS-6-3
縄田　陽子 WS-8-4
WS-8-5
南光進一郎 P1-B-017
P1-B-049
P3-B-051
P3-B-101
南條　加奈 O-029
南條輝志男 P3-N-037
難波　栄二 OS-3

に

新倉　慶一 IS-4-8
O-029
WS-8-6
新倉　貴子 P3-N-111
新里　和弘 P1-B-022
P3-B-014
ニィズニキウィクツ　マーガレット
P3-B-041
新沼　芳文 P1-N-097
仁木　剛史 P3-N-102
西　明紀 P1-B-086
西　望 O-010
西　美幸 WS-3-4
WS-9-2
西浦佐知子 P3-B-078
P3-B-084
西川　徹 IS-4-5
P1-B-066
P3-N-007
P3-N-041
P3-N-059
SP-5-3
WS-6-5
西川　裕之 P3-N-058
西川　將巳 P1-B-074
西口　直希 P1-B-010
P1-B-098
西口　昌樹 P3-B-077
西崎　知之 P3-N-073
P3-N-074
西澤　佳代 P3-N-076
西嶋　康一 P1-N-086
P3-B-025
P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
西田　朗 P1-B-050
西田　淳志 P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
西田　憲生 SP-6-1
WS-9-4
西田健太朗 P1-N-061
西田　慎吾 P1-B-104
西谷　正太 P1-B-095
P3-B-089
西富　晃平 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
西野　敏 P3-B-019
西原　浩司 P3-B-022
西原　真理 P3-B-004
西村伊三男 P3-N-017
西村　房枝 P1-B-099
西村　幸香 P1-B-073
P1-B-074
P1-B-099
西村　良二 P1-B-044
P1-B-061
西森　利數 P1-B-063
西山　毅 P3-B-048
仁田坂洋子 P1-B-090
新田　淳美 IS-3-8
JSP-5-1
O-034
P1-N-095
P3-N-039
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-086
二宮　一也 P3-N-057
二宮　治明 OS-3
丹生谷正史 P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
ニヤゼ　マデニヤテ P1-N-105
丹羽　真一 P1-B-011
P1-B-051
P1-B-096
P3-B-006
P3-B-019
P3-B-061
P3-B-081
丹羽　美苗 JSP5-1
P1-N-095
P3-N-060
P3-N-086
任　聿熙 P1-N-093

ぬ

額田　敏秀 P1-N-101
P1-N-102
主田　英之 P1-B-098
布川　綾子 P1-B-013
P1-B-014
P1-B-027

布目　知也　P1-N-069
沼川　忠広　P1-N-105
P3-B-058
P3-B-069
沼澤　聡　P1-N-046
P1-N-048
沼田　周助　P1-B-052
P3-B-035
沼知陽太郎　P3-N-045

ね

根岸　隆之　P3-N-038
P3-N-042
根本　清貴　P1-B-078
P3-B-040
P3-B-043

の

野口　広子　P1-B-012
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
野崎　博之　O-028
野澤　義則　O-042
P3-N-011
野住　素広　P1-N-056
野田　幸裕　P3-B-057
P3-N-039
P3-N-043
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-086
野中　隆　P1-N-101
野原　泉　P3-B-020
信川　泰成　OS-7
延原　健二　P3-B-038
P3-B-074
野村総一郎　P1-B-064
P1-B-065
P1-B-071
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-099
野村　正彦　P3-N-112
WS-7-4
野村　理朗　WS-6-6
野村　靖幸　P1-N-097
P1-N-099
野元　裕　P3-N-012
則竹　淳　P1-N-037

は

ハーツ　ロイス　P3-B-073
ハーバス　ゾート　O-044
ハイ　ツォンイン　O-033
ハオ　林　P3-B-094
羽賀　誠一　P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
芳賀　達也　O-047
萩野　洋子　P1-B-086
P1-N-018
P3-N-066
WS-8-2
萩原　裕子　P1-B-087
P1-B-105
橋井　美奈子　O-035
橋岡　禎征　P1-B-001
P1-B-090
橋口　浩志　P1-B-063
橋田あおい　P3-B-022
橋本　恵理　JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
橋本　謙二　P1-B-087
P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
P3-B-090
橋本　修二　EL-2
JSP-1-2
橋本　健志　P1-B-009
橋本　佐　P3-B-083
橋本　直樹　P1-B-058
橋本　均　P3-N-103
WS-7-3
橋本　博史　P1-B-079
P1-B-080
橋本　学　P3-N-021
橋本　亮太　JSP-1-6
O-013
P1-B-012
P1-B-020
P1-B-029
P1-B-042
P1-B-078
P3-B-003
P3-B-015
P3-B-018
P3-B-040
P3-B-043
P3-B-056
長谷川一浩　P3-N-079
長谷川千洋　P3-B-043
長谷川直哉　P3-B-085
長谷川成人　P1-N-101
長谷川　護　SP-7-1
秦　孝憲　P1-B-017
P1-B-049
畑　文明　P1-N-083
畑　裕　OS-5
畠　義郎　P3-N-106
旗野健太郎　WS-7-5
秦野　伸二　P1-N-087
WS-7-1
服部　栄治　P1-B-051
服部　聡子　P1-B-020
P1-B-029
P3-B-003
P3-B-015
服部　卓　P1-B-055
服部　徳子　P3-N-012
服部　英典　P1-N-074
花岡　忠人　P1-B-002
花田　浩昭　P1-B-068
P1-B-070
P1-B-072
P1-B-075
花村　健次　P1-N-057
馬場　明道　JSP-1-6
O-017
P1-N-098
P3-N-070
P3-N-103
WS-7-2
WS-7-3
馬場　元　P3-B-027
馬場　久光　P3-B-047
馬場　広子　P1-N-042
P1-N-043
P1-N-049
濱瀬　健司　P3-B-023
濱武　通子　P3-N-106
浜中　健二　P3-B-082
浜之上　誠　P3-N-027
早川　佳芳　O-043
林　藍子　P3-N-070
林　朗子　P1-B-053
P1-B-054
林　明子　P1-N-042
P1-N-043
林　拓二　P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-097
P3-B-064
林　利充　P1-N-008
林　偉明　P3-B-039
林　光紀　P3-N-002
林田麻衣子　P3-B-026
葉山　洪　O-010
原　大智　P3-N-107
原　千高　P3-N-051
P3-N-054
原　智也　P1-N-077
原　英彰　O-021
P1-N-109
SP-7-3
原　英夫　SP-7-1
原　正之　P1-N-110
原田　暁子　WS-2-1
原田　和彦　P1-N-111
原田　誠一　P1-B-029
P1-B-042
P3-B-018
原田　匠　P1-N-037
原田　雅史　P3-B-071
原田　基裕　O-006
O-011
パラダ　ルイス　P1-B-088
原野　睦生　P1-B-082
P1-B-083
P3-B-017
晴山　菜菜　O-012
韓　文華　P1-B-086
韓　峰　WS-2-3
バンサル　ラシュミ　WS-1-7
板東　高功　P3-N-028
板東　武彦　P3-B-085

坂野　喜子　P3-N-086

ひ

檜垣　克美　OS-3
東　幹人　WS-2-2
WS-2-5
東田　陽博　O-035
OS-1
東山　滋明　P1-B-079
P1-B-080
疋田　清美　P1-N-089
P1-N-093
匹田　貴夫　P1-N-025
引地　洋彦　IS-1-9
樋口　駿　P3-N-057
樋口　進　P3-B-053
樋口　輝彦　P1-B-051
SP-2
樋口　宗史　P3-N-102
樋口　萌　IS-4-6
樋口　悠子　P1-B-040
WS-2-7
久岡　一恵　P3-B-056
WS-9-6
久岡　朋子　P3-N-025
久永　真市　P1-N-009
P1-N-031
菱沼　拓児　O-024
P3-N-058
飛鷹　範明　P3-N-071
日高乃理子　P3-B-009
等　誠司　P3-N-006
WS-1-7
WS-2-2
WS-2-5
日名　俊行　P3-N-067
日野真一郎　P1-N-024
P1-N-091
日比野浩之　P1-B-016
姫野友紀子　WS-9-5
平井久美子　P1-N-101
平尾　和之　P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
平澤　孝枝　WS-1-4
平澤　秀人　P3-B-079
平瀬　正洋　O-041
平田　卓志　P3-B-024
平田美紀枝　O-025
平手　博之　P1-N-019
平仁田尊人　WS-8-4
WS-8-5
平野　和史　IS-2-7
平野佳奈子　P1-N-064
平野　祥子　P3-N-082
平野　昭吾　P1-B-090
P3-B-008
平野　知子　P3-B-089
平野　均　P1-B-048
P1-B-091
平野　羊嗣　P1-B-090
P3-B-008
平林　淳　O-010
平林　直次　P1-B-042
平松　正行　P3-N-080
P3-N-101
平本　豪志　P1-B-064
P1-B-065
P3-B-066
P3-B-067
平安　義雄　P1-B-076
廣川　信隆　IL-3
廣瀬　毅　O-016
P3-N-064
廣瀬　倫孝　P3-N-055
廣田　正志　P1-B-046
SP-4-2
廣田　ゆき　WS-5-6
廣中　直行　O-040
P1-B-012
廣畑　美枝　P3-N-079

ふ

ファウジア　マリク　O-007
ファン　ラン　O-044
フェアファクス　ベンジャミン　O-044
深草亜由美　JSP-5-4
深田　正紀　P1-N-037
深見　悟郎　P3-B-083
福居　顯二　P3-B-049
福井　直樹　P1-B-014
P1-B-027
福井　裕輝　P1-B-097
福井　正樹　O-014
P3-N-093
P3-N-094
福岡　誠司　P3-N-077
福崎　笑子　P1-N-076
福島　攝　P3-N-045
福田麻衣子　P1-N-020
福田　正人　P1-B-026
P1-B-055
P1-B-059
P3-B-092
SP-6-3
福田麻由子　P3-B-027
福武　将映　P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
福地　守　O-030
福永　浩司　IS-2-6
P1-N-009
WS-2-3
WS-3-4
WS-4-1
WS-9-2
福永　龍繁　P1-B-099
福中　優子　P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
福光　秀文　O-032
P3-N-031
福森　亮雄　P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
福山　秀直　P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-097
藤枝　重治　O-007
WS-6-4
藤掛　伸宏　O-020
P1-N-092
藤倉　雄太　P3-B-031
藤崎　美久　P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
藤嵜　裕子　P1-N-098
藤田　秋一　P1-N-083
藤田　公和　P1-N-084
藤田　憲一　P3-B-063
藤田　貴子　P3-B-088
P3-B-091
藤田　昌宏　SP-10-2
藤田　真弥　JSP-6-5
藤田　義人　P1-N-019
藤田　玲子　P1-N-003
藤戸　博　P3-N-053
藤林　靖久　P1-B-057
藤平　隆久　P3-N-007
P3-N-041
WS-6-5
藤村　京子　P3-N-047
P3-N-048
藤室　雅弘　O-033
藤本　健吾　O-045
藤本　貞毅　P1-N-075
WS-6-1
藤原　智徳　P1-N-007
藤原　広臨　P1-B-033
藤原　真帆　P1-B-072
P1-B-075
藤原　道弘　P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
二川　俊隆　O-003
P1-N-061
船田　正彦　IS-4-9
船戸　弘正　P1-B-050
P3-B-052
麓　正樹　P3-B-062
Brown　Robert H.　P1-N-087
ブラマー　マリン　P3-B-073
古市　隆大　SP-8-3
古市　貞一　P1-B-053
古川　愛造　P3-B-020
古川　昭栄　O-032
P1-N-095
P3-N-012
P3-N-022
P3-N-031
古川　壽亮　EL-5
古川　美子　P3-N-022
古郡　規雄　SP-5-1
P3-B-095
P3-B-096
古里　絵美　SP-10-4
古田　浩人　P3-N-037
古谷　祥子　IS-2-7

ブレムナー　ジェイダグラス　P3-B-073
文東　美紀　JSP-4-4

へ

別宮　直子　O-018
P3-N-056
Benn　Susanna C.　P1-N-087

ほ

法橋　　明　P3-B-077
北條　博史　P1-N-040
P1-N-041
朴　　秀賢　P1-B-046
保坂　信哉　P3-N-026
星　登美子　P1-N-042
保科　有希　WS-9-5
細川　明里　WS-6-7
細川　大雅　P1-B-056
細川　智永　P1-N-009
細田　洋司　O-027
補永　栄子　P1-B-038
ポピエル　ヘレナ明子　O-020
P1-N-092
ホプフ　ウッドワード　P3-N-078
堀　　彰　P3-B-028
堀　　修　WS-4-5
堀　　孝文　P3-B-005
堀　　達　P1-B-082
P1-B-083
P1-B-084
堀　　輝　P1-B-043
堀　　弘明　P1-B-012
P1-B-029
P1-B-041
P1-B-042
P3-B-015
P3-B-018
堀　　広子　P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
堀井陽一郎　P1-N-008
堀内　泰江　P1-B-022
堀尾　嘉幸　P1-B-103
堀川　和政　JSP-6-5
堀川　英喜　P1-B-090
堀口　　淳　P3-B-026
堀之内健二　P1-N-112
ポワリエール　フランソワーズ　O-010
本田恵理子　P1-N-015
ボンチ　アントネロ　P3-N-078
本間　啓子　P1-N-068
本間　研一　P3-N-098
本間　敏明　P3-B-080
本間　裕士　P1-B-046
本間　　好　P3-B-019

ま

Ma　Yuliang　P1-N-099
Mark　Rogers　P1-B-016
マイケル　フィリップス　P1-N-052
前川　敏彦　P1-B-090
P3-B-008
前沢　孝道　P3-B-028
前田　　潔　P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
前田　恵子　P1-B-036
前田　健二　P3-N-064
前田　定秋　P1-N-039
前田紗弥香　O-014
P1-N-071
P3-N-094
前田　秀一　P3-N-023
前田　純宏　IS-3-7
前田　貴記　SP-5-4
前田奈津子　WS-9-6
前田　久雄　P3-B-078
P3-B-084
前田　光代　WS-6-4
前野　信久　P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
前野-引地　愉香　P1-N-026
前原　俊介　IS-1-9
前原　通代　P3-N-008
牧野　充裕　P1-N-103
牧之段恵里　P1-B-102
P1-N-044
牧之段　学　P1-N-044
マクック　ローレン　O-033
正木　大貴　P3-B-049
間島　竹彦　P1-B-059
増井　拓哉　P3-B-050
P3-B-068
SP-4-2
益岡　尚由　O-036
増田　知之　P1-N-081
Masliah　Eliezer　P1-N-099
松井佐知子　O-024
松井　宏晃　P3-N-058
松井ふみ子　P1-N-064
松井　三枝　P1-B-037
P1-B-040
P3-B-036
WS-2-7
松浦　雅人　P1-B-023
池田-松尾　由理　O-023
松尾　由理　WS-5-3
松岡　一郎　O-022
松岡　　理　P1-B-062
松岡　稔昌　P3-B-084
松岡　洋夫　P3-B-031
松岡　　豊　P3-B-072
マッカレー　ロバート　P3-B-041
松川　　通　P1-N-070
P1-N-072
松川　則之　P3-N-104
マックエード　ロバート　O-016
松崎　伸介　SP-9-4
松崎　秀夫　O-037
P3-B-001
P3-B-090
松崎　広和　P3-N-091
松澤　大輔　P1-B-105
松澤　　等　P3-B-042
松下　裕貴　P1-B-068
P1-B-070
松下　正明　P3-B-100
松下　正行　P3-B-023
松下　満彦　P1-B-044
P1-B-061
松島　英介　P1-B-023
松田　哲也　P1-B-023
P3-B-010
松田　敏夫　O-017
P1-N-098
P3-N-070
WS-7-2
WS-7-3
松田　智美　P1-B-044
松田　博史　P1-B-059
P1-B-078
松田　正司　P1-N-088
松田三恵子　P1-B-025
P1-N-085
松葉　和久　P3-N-065
松原　繁廣　P1-B-046
松原　敏郎　P1-B-050
P3-B-052
松宮　輝彦　P1-N-016
P3-N-052
松村　　潔　P3-N-008
松村　謙一　P3-B-101
松本　　出　P1-B-024
P1-B-051
松元　慎吾　SP-10-4
松本　卓也　P3-B-059
松本　知万　P1-B-018
P1-B-021
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
松本　尚隆　O-039
松本　雅記　WS-3-1
松本真知子　O-015
P3-N-091
WS-2-6
松本　光彦　P3-N-089
松本　洋輔　P3-B-094
松山　哲晃　P1-B-058
松山　知弘　WS-4-5
眞部　孝幸　P1-B-102
P1-N-044
P3-N-013
間宮　隆吉　P3-N-075
丸岡　伸行　P1-B-057
丸岡　弘規　P1-N-030
丸田　伯子　WS-2-2
丸谷　寿裕　IS-3-9
丸毛　啓史　O-011
丸茂　浩平　P1-B-026
丸茂　浩平　P1-B-094
丸山　　敬　P1-N-012
丸山　麻紀　P3-B-085
丸山和佳子　O-034
WS-4-4
馬渡　一浩　P1-N-069
P1-N-070

み

三浦　岳彦 O-003
三浦　哲嗣 P1-B-103
三浦　正幸 P1-N-109
三浦　裕 P1-N-019
P1-N-045
三上　梓 O-036
三上　智子 P3-B-079
三木　直正 P3-N-061
三木　幸雄 P1-B-035
三國　雅彦 P1-B-007
P1-B-055
P1-B-059
P3-B-092
SP-6-3
御子柴克彦 IL-1
三品　裕司 WS-5-1
三島　健一 P1-B-044
P1-B-061
P1-N-111
P3-N-077
三島　敏 P3-N-012
三嶋　竜弥 P1-N-007
水井　利幸 P1-N-057
水上　勝義 P1-B-005
P3-B-016
P3-B-080
水澤　英洋 O-010
水谷　晃輔 O-042
P3-N-011
水野恵三子 P1-B-025
P1-N-085
P1-N-088
P3-B-093
WS-6-2
水野　省司 OS-7
水野　朋子 P3-N-086
水野　誠 P3-B-002
P3-N-024
P3-N-029
P3-N-030
P3-N-040
WS-2-4
水野　雅文 P3-B-062
水間　謙三 P3-N-113
水村　光 P1-N-087
WS-7-1
溝口　博之 WS-9-5
IS-3-8
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-086
P3-N-099
御園生篤志 O-024
P3-N-058
溝呂木達也 IS-3-7
三谷　昌平 WS-1-3
道川　誠 IS-3-9
P1-N-052
P1-N-060
光田　輝彦 O-043
光畑智恵子 P1-N-017
光本　泰秀 P1-N-080
源川　博久 P1-N-052
湊　崇暢 P1-B-028
三辺　義雄 OS-6
三浪　明男 O-022
南　雅文 O-025
P3-N-026
峰田　理恵 P1-N-050
宮　冬樹 P3-N-061
宮内　妙子 P3-B-055
P3-B-057
宮岡　剛 P3-B-026
宮岡　等 P1-N-005
P3-B-070
宮川　剛 O-046
三宅　誕実 P3-B-029
宮坂　知宏 WS-1-3
宮崎　育子 P1-B-015
P3-N-067
P3-N-085
宮崎　純一 P1-N-081
宮澤　昌子 O-001
宮田　茂雄 P3-N-082
宮田　淳 P1-B-035
宮田　信吾 P1-N-053
P1-N-055
宮田　卓樹 WS-1-7
宮田　敏男 WS-4-5
宮田　久嗣 IS-4-7
宮竹真由美 IS-4-8
宮武　良輔 P1-B-105
P3-B-039
P3-B-083
宮地　栄一 P1-N-084
宮本　聖也 P3-B-029
宮脇　敦史 P3-B-054
三善　英知 O-010
三好　歓 O-028
三好　耕 P1-B-015
三輪　将也 P3-N-101

む

武笠　毅 P1-N-101
宗像　可枝 P3-B-054
宗岡　克政 P3-B-079
村井　俊哉 P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-097
P3-B-046
村井　里菜 P3-N-043
村岡新一郎 IS-4-5
村上　剛 OS-7
村上　智彦 P1-N-082
村澤　寛泰 P3-N-047
P3-N-048
村下　真理 O-027
村島　善也 P1-B-089
村田　茂穂 IS-3-7
村田　哲人 P1-B-057
村田　富保 P1-N-089
P1-N-093
村竹　辰之 P1-B-013
P1-B-014
P1-B-022
P1-B-027
村松　喬 P1-B-105
村松　孝紀 P1-N-069
村松　寿子 P1-B-105
村山紀代子 O-048
村山　繁雄 IS-3-7
村山　大育 P1-N-070
村山　典恵 P3-N-002
P3-N-003
村山美由紀 IS-3-7
P1-B-024
室屋　真二 P3-B-093
WS-6-2

め

メルツァー　ハーバート P3-B-045

も

茂泉俊次郎 P3-N-088
毛利　彰宏 P3-B-057
P3-N-065
P3-N-086
毛利健太郎 P1-B-009
毛利健太朗 P1-B-010
モス　ステファン O-044
茂末論理子 P1-B-085
P3-B-100
本下　真衣 P1-B-023
P3-B-010
本橋　伸高 P3-B-024
P3-B-100
本宮　真 O-022
元村　英史 P3-B-082
桃井　隆 WS-4-5
百木　智子 O-006
O-011
百瀬　敏光 P1-B-056
森　厚詞 P1-N-080
森　悦朗 P3-B-072
森　圭一郎 P3-B-017
P3-B-084
森　啓至 P1-B-004
P1-N-094
P3-N-004
P3-N-084
森　康司 P1-N-029
森　康治 P1-N-032
WS-9-3
森　貴俊 P1-B-069
森　健之 P1-B-078
P3-B-040
P3-B-043
森　則夫 O-037
P3-B-001
P3-B-090
森　啓 P1-N-079
森　啓真 P3-N-080
森　泰丈 P1-N-053
P1-N-055
森泉　哲次 P1-N-080
森尾亜希子 P1-B-082
P1-B-083
P3-B-023
森岡　徳光 O-026
P1-N-073

森川亜希子 P3-B-023
森川　桂子 P3-N-075
森川　雪子 P3-B-101
森川　吉博 P3-N-025
P3-N-028
P3-N-037
森口　茂樹 WS-2-3
WS-3-4
WS-9-2
森口由佳子 P1-B-097
守口　善也 P1-B-078
P3-B-040
森崎　善久 P3-B-099
森下　理香 O-042
P1-N-028
P3-N-011
森島　徹朗 P1-N-045
森瀬　貴子 P3-N-065
森田　克也 O-026
P1-N-017
P1-N-073
森田喜一郎 P3-B-078
P3-B-084
森田　幸孝 O-019
P1-B-083
P3-B-023
守田　嘉男 P1-B-077
P3-N-062
P3-N-063
森信　繁 P1-B-060
P3-N-098
森原　剛史 P1-N-029
P1-N-032
守本　亘孝 SP-7-3
守屋　孝洋 P1-B-069
P3-B-089
森山　峰博 P3-N-051
P3-N-054
森山　芳則 P1-N-020
諸川由実代 P3-B-029
門司　晃 P1-B-001
P1-B-090

や

Yao　Dongdong P1-N-099
八尾　寛 WS-9-2
やお　りーな P3-N-078
八木　剛平 SP-6-5
八木　秀司 O-007
WS-6-4
八木沼洋行 P1-N-081
矢口　貴博 P3-N-073
P3-N-074
安川　圭司 P1-B-001
SP-10-4
安川　玲 P3-B-026
安田　和幸 P3-B-024
安田　圭一 P1-N-047
安田　新 P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
安田　英彰 P3-B-026
安田　誠 O-030
安田　真沙 O-036
安田　由華 P1-B-020
P3-B-043
安田　里愛 P1-N-068
安本　史恵 P3-N-042
矢田　俊彦 P1-B-104
矢冨　裕 P3-B-028
谷内　一彦 P3-N-092
SP-10-3
柳川右千夫 O-046
柳　雅也 P1-B-009
P1-B-010
P1-B-098
柳澤　勝彦 P1-N-002
P1-N-004
P1-N-052
P1-N-060
P1-N-108
柳沢　洋子 P1-B-012
柳田　寛太 P1-N-029
P1-N-032
WS-9-3
柳田　浩 P3-B-029
柳原　延章 P1-B-043
矢部　武士 P3-N-020
山内　健 P1-B-052
P3-B-035
山内　卓 P1-N-011
山内　崇平 P1-N-044
山内　敏彦 P3-N-081
山内　美紀 P1-N-013
山内　祥豪 P3-B-004
山形　要人 P1-N-011
P1-N-026
P3-N-008
山肩　葉子 O-046
山岸　克将 P1-N-042
山口　和政 P1-N-112
P3-N-047
P3-N-048
山口　聖子 SP-6-1
WS-9-4
山口　拓 O-015
P3-N-091
WS-2-6
山口　登 P3-B-029
山口　芳樹 P1-N-108
山口　宜秀 P1-N-043
P1-N-049
山崎　修道 P1-B-036
山崎　潤 P3-B-028
山崎　貴男 P3-B-088
山崎眞津美 P3-N-108
P3-N-109
山下　達久 P3-B-049
山下　元康 P3-N-045
山科　正平 P1-N-005
山末　英典 JSP-1-4
JSP-2-2
P1-B-026
P1-B-028
P1-B-036
P1-B-085
P3-B-100
山田　理 WS-5-6
山田　和男 P3-B-051
P1-B-024
P3-B-014
山田　勝士 O-003
P1-N-061
山田　清文 JSP-5-1
JSP-5-4
O-014
P1-N-076
P3-N-046
P3-N-064
P3-N-086
P3-N-099
WS-9-1
WS-9-5
山田　健一 SP-10-4
山田　哲史 P3-N-003
山田　茂人 P1-B-081
P3-B-076
P3-N-053
山田　静雄 IS-2-7
山田　潤 IS-2-7
山田　武史 P1-N-034
山田　尚子 P3-N-082
山田　典子 P3-N-056
山田　陽城 P3-N-020
山田　治彦 O-047
山田　晴耕 P1-B-028
P1-B-036
山田真希子 P1-B-033
山田　真久 WS-5-1
山田　正仁 P3-N-079
山田　美佐 P3-N-055
山田　光彦 P1-B-082
P1-B-083
P3-N-055
P3-N-058
山田　康枝 P1-N-001
山田裕一郎 P3-N-060
山寺　博史 P1-B-092
P3-B-060
山中　浩嗣 P3-B-039
山根　淳一 O-010
山根　理学 P1-N-084
山之内芳雄 JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-019
P1-B-031
P3-B-021
P3-B-030
山室　晶子 P1-N-039
山本　茂人 P1-B-060
P3-N-098
山本　清二 P1-N-100
山本　貴子 P1-N-093
山本　経之 EL-3
WS-8-4
WS-8-5
山本　敏文 P1-N-018
P1-N-102
山本　直樹 IS-4-5
P1-N-002
P1-N-004
P1-N-108

P3-N-007
P3-N-041
P3-N-059
WS-6-5
山本　秀子　JSP-5-2
P1-N-018
P1-N-102
P3-N-066
WS-8-2
山本　昌人　P3-B-059
山本　悠太　SP-6-1
WS-9-4
山本　佳子　P1-B-096
山森　早織　P1-N-005
P1-N-047
P3-B-070
山脇　成人　P1-B-060
P3-N-098
Yan　Shirley ShiDu　P1-N-076
楊　春燕　P3-N-053

ゆ

于　秀軍　P3-B-065
油井　邦雄　O-038
結城　直也　P1-B-059
湯本　真人　P3-B-097
湯山　耕平　P1-N-002
P1-N-004

よ

楊　巧会　P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
楊　芳　P3-N-112
横澤　隆子　O-002
O-005
P1-N-058
横山　茂　O-035
横山　知加　P1-B-099
横山ちひろ　P3-B-049
横山　史和　P1-N-013
横山　正宗　P3-B-070
横山　峯介　WS-2-4
吉井　光信　P1-B-089
吉浦　敬　P3-B-075
吉岡　和子　P3-B-075
吉岡　充弘　O-015
P3-N-091
WS-2-6
吉岡　靖啓　P1-N-039
吉河　歩　P1-N-012
吉川　和明　P3-N-017
WS-6-7
吉川　武男　JSP-1-3
JSP-2-4
P1-B-024
P1-B-051
P1-N-007
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-020
P3-B-051
吉川　弥里　P3-N-077
吉川　泰弘　P3-N-042
吉里　千佳　P3-B-075
吉住　美保　P3-B-046
吉田　晶子　JSP-6-5
P1-N-013
吉田　一郎　P1-B-090
吉田　栄二　P1-B-067
吉田　契造　P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P3-B-021
吉田　浩平　O-014
P3-N-093
P3-N-094
吉田　猛　P3-B-041
吉田　武美　P1-N-046
P1-N-048
吉田　太郎　SP-8-3
吉田　哲彦　P3-B-043
吉田　尚子　P1-B-046
吉田　祥　P1-B-002
吉永　敏弘　JSP-2-5
P1-B-006
P3-N-049
SP-6-2
WS-7-6
吉永　豊　O-009
吉野　相英　P1-B-071
SP-3-2
吉野　達規　P3-N-050
P3-N-069
P3-N-090
吉原　恵　WS-6-7
吉見　健二　P3-N-088
吉水　孝緒　P1-B-045
吉満　吉高　P3-N-077
吉村　武　P1-N-036
P1-N-037
吉村　裕之　O-018
P3-N-056
吉村　好之　P1-N-011
吉村　玲児　JSP-1-2
P1-B-043
吉元　哲也　P1-N-040
P1-N-041
芳本　信子　P1-N-084
吉本　真　P3-N-024
米倉　義晴　P1-B-057
米田　博　P1-B-002
P3-B-077
米田　貢　P3-N-033
米田　幸雄　O-014
P1-B-100
P1-N-014
P1-N-015
P1-N-051
P1-N-071
P1-N-077
P1-N-078
P3-N-010
P3-N-093
P3-N-094
P3-N-095
WS-4-5
米満　吉和　SP-7-1
米村　公江　P1-B-059
米山　雅紀　P1-N-066
P1-N-067
P1-N-077
P1-N-090

り

李　光英　P3-B-076
P3-N-053
李　炳錦　P3-N-071
P3-N-072
リー　カンオク　P3-B-041
Li　Hong　P1-N-107
リチャード　メイソン　P3-B-047
Lipton　Stuart A.　P1-N-099
劉　鴻翔　O-035
龍治　英　P3-B-056

ろ

ロー　ホンボ　P1-N-074
ロイ　アジャンタ　P3-B-045
六反　一仁　SP-6-1
WS-9-4
ロス　クリストファー　O-019
ロバート　フィンドリング　P3-B-064
ロパティナ　オルガレオニドブナ　O-035

わ

若林　祐介　P1-B-050
脇園　知宜　P1-B-064
P1-B-065
P1-N-086
P3-B-066
P3-B-067
和久田智靖　O-037
P3-B-001
鷲塚　伸介　P3-B-012
和田　明　P1-B-011
P3-B-006
P3-B-019
和田　清　IS-4-9
和田　圭司　P3-N-097
和田孝一郎　P3-N-113
和田　太輔　P1-N-080
和田　有司　P1-B-057
渡辺　明子　P1-N-007
渡邊　至　P1-B-081
P3-B-076
渡邉　和忠　P1-N-062
P1-N-063
渡辺　繁紀　P3-N-051
P3-N-054
渡辺　滋　P1-N-005
P3-B-070
渡辺　修二　P1-N-003
渡部　崇　O-037
P1-N-037
P1-N-101
P3-B-001
渡辺　拓也　P3-N-077
渡邉　建彦　P3-N-092
渡邉　真未　P1-N-071
渡邊　泰男　P1-N-027
渡邊　康裕　P1-B-064

	P1-B-065
	P1-N-086
	P3-B-066
	P3-B-067
渡辺　恭良	SP-10-1
渡部雄一郎	P1-B-013
	P1-B-014
	P1-B-027
	P3-B-002
渡邉　裕子	P3-B-009
渡邊由香子	P3-B-101
渡辺　義文	P1-B-050
	P3-B-052
渡辺　嘉之	P3-B-043
綿貫　俊夫	P3-B-052
渡部　　要	P3-N-062
ワディントン　ジョン	P3-N-089
和中　明生	P1-B-102
	P1-N-044
	P3-N-013

キーワード

A

ABUSE IS-4-9
WS-8-4
ACCELERATION WAVEFORM P3-N-033
ACCUMBENS P3-N-100
ACETYLCHOLINE P3-N-032
P3-N-104
ACETYLCHOLINE [ACH] O-017
O-047
P3-N-077
P3-N-081
P3-N-082
ACETYLCHOLINESTERASE P1-N-107
ACETYLCHOLINESTERASE [ACHE]
P3-N-081
ACIDOSIS P1-N-045
ACOUSTIC STARTLE O-024
ACTIN O-007
O-031
P1-N-037
P1-N-057
P1-N-088
WS-7-1
ACTIVITY O-022
ACURRENT P3-N-029
ADDICTION IS-4-6
JSP-5-3
JSP-5-6
O-040
P3-N-060
P3-N-065
P3-N-078
P3-N-086
WS-8-1
ADENYLATE CYCLASE P3-N-089
ADHESION O-003
P1-N-060
P1-N-062
P1-N-063
ADRENAL JSP-6-1
SP-6-1
WS-9-4
ADRENALINE P3-B-025
P3-N-105
ADRENERGIC O-025
P1-N-021
ADULT NEUROGENESIS O-010
AGGRESSION P3-N-091
SP-8-1
AGING P1-B-078
P3-B-076
P3-B-078
P3-B-082
P3-B-084
AGONIST P3-N-045
AKT O-037
P1-N-054
P1-N-104
WS-4-1
ALCOHOL WS-8-1
ALCOHOLISM WS-7-6
ALLODYNIA O-026
P1-B-063
WS-3-5
ALS [AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS] P1-N-087
WS-7-1
ALTERNATIVE WS-6-2
ALZHEIMER IS-3-8
P1-N-002
P1-N-004
P1-N-023
P1-N-032
P1-N-058
P1-N-060
P1-N-076
P1-N-079
P1-N-099
P1-N-108
P3-N-077
P3-N-079
P3-N-104
P3-N-111
ALZHEIMER'S DISEASE WS-2-3
AMBULATION P3-N-087
AMINO ACID P3-N-041
AMPA P1-N-100
P3-N-097
AMYGDALA O-015
P3-B-072
P3-N-082
P3-N-100
AMYGDALA-HIPPOCAMPUS P3-B-041
AMYLOID IS-3-8
IS-3-9
O-020
P1-N-002
P1-N-023
P1-N-076
P1-N-083
P3-N-079
ANALYSIS P1-N-049
ANIMAL MODEL JSP-1-6
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-087
P1-B-088
P1-B-089
P3-B-001
P3-B-003
P3-B-005
P3-B-009
P3-B-053
P3-B-055
P3-B-057
P3-B-066
P3-B-067
SP-8-2
SP-10-5
ANTICONVULSANT O-039
P3-N-071
ANTIDEPRESSANT IS-2-6
IS-2-7
JSP-6-5
O-014
P1-B-043
P1-B-063
P3-N-050
P3-N-055
P3-N-057
P3-N-105
P3-N-114
WS-2-2
WS-9-6
ANTIPSYCHOTIC IS-1-9
O-016
O-017
O-027
P3-N-041
P3-N-044
P3-N-045
P3-N-092
SP-6-4
ANXIETY O-015
P1-B-048
P1-B-056
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-066
P1-B-067
P1-B-068
P1-B-070
P1-B-071
P1-B-072
P1-B-073
P1-B-075
P1-N-012
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-073
P3-B-074
P3-B-075
P3-B-085
P3-N-091
P3-N-098
SP-8-1
WS-2-6
AP-3 P1-N-025
AP-I P3-N-054
APLYSIA P1-N-003
APOMORPHINE P1-N-096
P3-N-071
P3-N-100
APOPTOSIS O-019
O-021
P1-B-103
P1-N-039
P1-N-074
P1-N-076
P1-N-081
P1-N-085
P1-N-088
P1-N-089
P1-N-090
P1-N-091
P1-N-094
P1-N-097
P1-N-098
P1-N-099
P1-N-101
P1-N-104
P1-N-107

P3-N-061
P3-N-077
WS-4-4
WS-4-6
APPETITE P3-N-037
AQUAPORIN P1-N-045
ARCUATE P3-N-037
ARGININE P1-N-092
ASSOCIATIVE MEMORY WS-2-7
ASTROCYTE O-006
P1-N-039
P1-N-040
P1-N-045
P1-N-047
P1-N-051
P1-N-064
P1-N-094
P3-N-008
P3-N-026
WS-5-1
WS-5-4
ASTROCYTE [ASTROGLIA] P1-N-005
P1-N-019
P1-N-041
P1-N-043
P1-N-098
P3-N-015
P3-N-025
WS-5-5
WS-6-1
ATF4 O-043
ATP JSP-3-4
WS-5-4
ATP [ADENOSINE TRIPHOSPHATE]
P3-N-114
WS-4-2
WS-6-1
ATTENTION O-005
P1-B-023
P3-N-067
P3-N-091
AUDITORY P3-N-034
P3-N-076
AUTISM SPECTRUM DISORDER
P3-B-091
AVERSION O-025
AXON O-002
O-005
P1-N-036
P1-N-081
AXONAL TRANSPORT P1-N-035
WS-1-2
AXONOGENESIS P1-N-037
AXOTOMY P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070

B

BASIGIN(BSG) P3-B-031
BAX P1-N-084
P3-N-109
BCL-2 P1-N-084
P1-N-105
P3-N-109
BDNF O-030
P1-B-043
P3-N-021
P3-N-031
P3-N-052
P3-N-054
P3-N-106
BDNF [BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR] O-032
P1-B-053
P1-N-010
P3-B-058
WS-5-2
BEHAVIOR O-018
O-035
O-046
P1-N-007
P1-N-008
P1-N-111
P3-N-024
P3-N-032
P3-N-040
P3-N-044
P3-N-052
P3-N-055
P3-N-056
P3-N-062
P3-N-063
P3-N-089
P3-N-105
P3-N-110
SP-8-2
WS-2-4
WS-7-3
WS-8-4
BEHAVIOUR (BEHAVIOR) JSP-1-1
P1-B-038
P1-B-039
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-069
P1-B-095
P1-B-096
P1-B-097
P3-B-001
P3-B-003
P3-B-009
P3-B-046
P3-B-049
P3-B-057
P3-B-059
P3-B-066
P3-B-067
BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY
P1-B-003
P1-B-044
P1-B-086
P1-B-104
P1-B-105
BENZODIAZEPINE O-029
O-041
SP-10-4
BETA AMYLOID P1-N-029
P1-N-106
BETA-AMYLOID O-048
P1-N-004
P1-N-079
P1-N-108
P3-N-077
BINDING P1-N-038
BIO MARKER P1-B-020
BIPOLAR WS-2-5
BISPECTRAL INDEX P3-B-102
BRADYKININ O-023
BRAIN JSP-4-1
O-023
P1-B-102
P1-N-008
P1-N-064
P3-N-011
WS-4-1
BRAIN DIALYSIS WS-6-5
BRAIN INJURY WS-7-5
BRAIN SLICE JSP-3-2
BRAINSTEM P3-N-016
BULIMIA NERVOSA P3-B-092

C

CA1 P1-N-112
CA2+ OVERLOAD P1-N-103
CAG P1-N-092
CALCINEURIN P1-B-022
CALCIUM O-030
P1-N-022
WS-9-2
CALCIUM [CA] P1-N-009
P1-N-033
P1-N-104
WS-3-4
WS-8-1
CALCIUM INFLUX P1-N-012
CALMODULIN IS-2-6
O-046
P1-N-009
P1-N-027
P1-N-103
CALMODULIN KINASE O-001
CALRETININ WS-5-2
CALSYNTENIN P1-N-106
CANNABINOIDS WS-8-4
WS-8-5
CARBOHYDRATE O-010
CASPASE P1-N-090
P1-N-101
WS-4-6
WS-9-4
CATECHOLAMINE P3-N-002
CDK P1-N-009
P1-N-031
CELEGANS WS-1-3
CELL O-019
P1-N-067
P1-N-090
CELL ADHESION O-042
CELL ADHESION MOLECULE P1-N-026
CELL DIFFERENTIATION P3-N-016
CEREBELLUM P3-N-015
P3-N-038

CEREBRAL O-023
O-032
P3-N-018
CEREBROSPINAL FLUID P3-B-025
CHANNEL O-003
P3-N-034
WS-6-1
CHEMOKINE P3-N-026
CHILD & ADOLESCENT MENTAL DISORDERS P3-B-062
P3-B-087
P3-B-090
SP-8-2
CHOLESTEROL P1-N-052
CHOLINE ACETYLTRANSFERASE WS-2-3
CHOLINERGIC O-047
CHOLINERGIC NEURON WS-2-3
CHROMAFFIN P3-N-002
CHRONIC SCHIZOPHRENIA P3-B-041
CHRONIC VARIABLE STRESS O-024
CILIA WS-5-6
CIRCADIAN JSP-6-1
P3-N-103
P3-N-106
CIRCADIAN RHYTHM P3-N-112
WS-7-4
CLEAVAGE PRECISION WS-9-3
CLOCK JSP-6-2
JSP-6-5
JSP-6-6
P3-N-103
CLONING P1-N-072
P3-N-034
CNS [CENTRAL NERVOUS SYSTEM] P1-N-061
COCAINE IS-4-5
JSP-5-2
O-040
P3-N-070
COCHLEA WS-6-4
COGNITION P1-B-023
P1-B-029
P3-N-043
P3-N-092
WS-2-7
WS-8-4
COGNITIVE P3-N-074
COMT SP-5-1
CONDITIONING IS-4-7
IS-4-9
O-040
CONTEXT WS-9-5
CORRELATION COEFFICIENT P3-N-033
CORTEX O-007
O-017
P3-N-018
P3-N-070
WS-1-4
WS-1-5
CORTICAL P1-N-078
P3-N-107
CORTICOSTERONE JSP-6-1
CORTICO-STRIATAL CIRCUITRY SP-3-3
CREB O-033
P3-N-081
WS-9-6
CRE-LOXP P3-N-013
CRF P3-N-004
CRH O-024
SP-6-3
CRMP P1-N-036
CRYO-INJURY P3-N-013
CULTURE P1-N-018
CXCR-4 P1-N-065
CYCLIC AMP O-016
P1-N-051
SP-10-4
CYCLIC AMP [CAMP, C-AMP] P1-N-041
CYTOCHROME C P1-N-107
CYTOKINE P3-N-023
P3-N-025
P3-N-028
SP-6-1
WS-2-4
WS-9-4
CYTOSKELETON O-031
O-042
P1-N-057
P1-N-081
P1-N-085
P3-N-011

D

D-CYCLOSERINE P1-B-060
DEAFNESS WS-6-4
DEATH P1-N-075
P1-N-078
WS-4-2
WS-4-5
DEGENERATION O-020
P1-N-092
P3-N-111
WS-1-3
DEMENTIA P1-B-077
P1-B-079
P1-B-080
P1-N-052
P3-B-048
P3-B-076
P3-B-077
P3-B-080
DENDRITE P1-N-006
P1-N-082
DENDRITIC O-031
DEPENDENT IS-4-7
IS-4-8
DEPRESSION IS-2-6
O-013
O-018
P1-B-043
P1-N-013
P3-B-102
P3-N-049
P3-N-050
P3-N-051
P3-N-055
P3-N-056
P3-N-057
DEVELOPMENT JSP-2-4
O-004
O-007
O-031
O-035
P1-B-053
P1-B-065
P1-B-066
P1-B-089
P1-B-095
P3-B-002
P3-B-009
P3-B-066
P3-B-069
P3-B-089
P3-N-011
P3-N-016
P3-N-028
P3-N-031
P3-N-038
P3-N-059
P3-N-091
P3-N-098
SP-8-2
SP-9-2
WS-1-5
WS-1-7
WS-2-6
WS-4-3
DEXAMETHASONE P3-B-058
P3-N-051
P3-N-054
DIABETES O-027
P3-N-082
WS-3-5
DIFFERENTIATION O-006
O-009
O-011
P1-B-102
P1-N-055
P3-N-010
P3-N-012
P3-N-019
P3-N-022
DISC1 P3-N-043
DISEASE JSP-6-6
DOPAMIMNE RELEASE O-038
DOPAMINE IS-4-6
IS-4-7
IS-4-8
IS-4-9
JSP-5-2
JSP-5-4
JSP-5-6
O-016
P1-N-003
P1-N-017
P1-N-018
P1-N-080
P3-N-003
P3-N-032
P3-N-039
P3-N-040

P3-N-050
P3-N-060
P3-N-061
P3-N-065
P3-N-067
P3-N-069
P3-N-078
P3-N-085
P3-N-087
P3-N-088
P3-N-089
WS-4-6
WS-8-2
WS-8-3
WS-9-1
DOPAMINE AGONIST SP-4-2
DOPAMINERGIC P1-N-096
P3-N-003
P3-N-061
WS-4-3
DORSAL WS-1-7
DORSAL ROOT GANGLION P3-N-028
DREBRIN P1-N-057
DROSOPHILA P3-N-017
DRUG SP-10-2
WS-2-5
DRUG ABUSE JSP-5-5
DRUG DEPENDENCE P1-B-082
P1-B-083
P1-B-084
P1-B-085
P1-B-086
P1-B-087
P3-B-053
D-SERINE P3-N-007
DYSBINDIN P1-N-025

E

EATING P1-N-073
EATING DISORDERS P1-B-104
ECT P3-B-102
eEF2 P3-N-058
EEG P3-N-072
EFFECT OF DRUG JSP-1-2
JSP-4-2
P1-B-001
P1-B-004
P1-B-042
P3-B-027
P3-B-045
SP-4-1
SP-10-5
EGF P3-N-110
ELECTROCONVULSIVE SHOCK P3-N-071
ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT) P3-B-024
P3-B-065
P3-B-098
P3-B-099
P3-B-100
P3-B-101
ELECTROPORATION JSP-5-5
WS-1-5
EMBRYO O-011
EMOTION O-025
P3-B-072
P3-N-052
P3-N-055
ENDOCYTOSIS WS-9-3
ENDOPHENOTYPE JSP-1-4
ENDOTHELIAL CELL P3-N-008
ENVIRONMENT O-012
ENVIRONMENTAL P1-N-050
WS-8-3
EPENDYMAL CELL WS-5-6
EPIGENETIC REGULATION P1-N-030
EPILEPSY O-039
P1-B-088
P1-B-089
P1-B-090
P1-B-093
P3-N-071
EPISODE RECURRENCE O-038
EPSC JSP-3-2
ER O-021
P1-N-035
P1-N-091
P1-N-101
ER [ENDOPLASMIC RETICULUM] P1-N-097
P1-N-098
P1-N-099
P1-N-109
P3-N-049
WS-3-4
WS-4-5
WS-4-6
ESSENTIAL AMINO ACID O-043
ESTROGEN [ESTRADIOL] P3-N-005
WS-9-5
ETHANOL P3-N-078
EVENT-RELATED POTENTIAL P3-B-091
EXCITOTOXICITY O-022
P1-N-100
EXOCYTOSIS P1-N-005
P1-N-047
P3-N-002
P3-N-003
EXPRESSION JSP-4-1
P1-N-053
P1-N-055
P3-N-018
EXTINCTION P1-B-060
P3-N-097
WS-2-6
EXTRACELLULAR AMINO ACID WS-6-5

F

FACE PERCEPTION P3-B-091
FACTOR O-006
FATTY ACID WS-2-7
FEAR P3-N-082
FEEDING P3-N-102
FEEING P1-N-012
FEMALE O-018
P3-N-056
FISH P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070
P1-N-072
FLASHBACKS O-038
FMRI WS-6-6
FMRI [FUNCTIONAL MRI] P1-B-023
FOOD P3-N-012
FOOTSHOCK O-024
FOREBRAIN WS-1-7
FREE RADICALS WS-7-2
FUNCTIONAL BRAIN IMAGING JSP-1-1
JSP-2-2
P1-B-026
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-057
P1-B-059
P1-B-072
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-075
P1-B-076
P1-B-078
P1-B-079
P1-B-080
P1-B-094
P1-B-095
P1-B-096
P3-B-007
P3-B-037
P3-B-039
P3-B-042
P3-B-061
P3-B-062
P3-B-063
P3-B-064
P3-B-071
P3-B-074
P3-B-075
P3-B-084
P3-B-087
P3-B-097
SP-4-2
SP-10-5
SP-4-3
FUNCTIONAL IMAGING P3-B-092
FUNCTIONAL NEUROIMAGING SP-3-3

G

G PROTEIN P1-N-012
G PROTEIN SIGNALING P1-B-010
GABA O-041
O-044
P1-B-093
P3-N-032
GABA [GAMMA-AMINOBUTYRIC] JSP-5-6
P1-N-085
P3-N-093
GABAERGIC O-029
GABANERGIC P3-N-078
WS-5-2
GALANTAMINE P3-N-039

GAMMA SECRETASE P1-N-029
WS-9-3
GANGLION P3-N-035
GANGLIOSIDE P1-N-002
P1-N-004
GDNF P1-N-089
P3-N-060
WS-9-6
GEF P1-N-034
P1-N-087
WS-7-1
GENE JSP-4-1
JSP-6-5
JSP-6-6
O-022
P1-N-053
GENE ANALYSIS P1-B-020
GENETIC FACTORS JSP-5-1
GENETICALLY ENGINEERED MICE
P1-B-105
P3-B-003
P3-B-055
P3-B-057
GENETICS JSP-1-1
JSP-1-2
JSP-1-3
JSP-1-6
JSP-2-4
P1-B-013
P1-B-014
P1-B-016
P1-B-022
P1-B-024
P1-B-025
P1-B-026
P1-B-027
P1-B-029
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-049
P1-B-052
P1-B-067
P1-B-068
P1-B-070
P1-B-077
P1-B-078
P1-B-086
P3-B-011
P3-B-012
P3-B-016
P3-B-017
P3-B-018
P3-B-019
P3-B-021
P3-B-022
P3-B-032
P3-B-050
P3-B-051
P3-B-053
P3-B-077
P3-B-093
P3-B-095
P3-B-096
P3-B-097
SP-4-1
SP-5-1
GENOME JSP-4-4
P1-N-072
SP-8-2
GFA P1-N-112
P3-N-047
GFA [GLIAL FIBRILLARY ACIDIC PROTEIN] P3-N-014
P3-N-015
P3-N-025
GFAP P3-N-001
GFP P1-N-035
GLIA P1-B-102
P1-N-042
P1-N-043
P3-N-001
P3-N-007
WS-5-1
GLIAL CELL LINE-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR MUTANT MICE JSP-5-1
GLUCOCORTICOID WS-2-1
GLUCOCORTICOIDS SP-6-3
GLUCOSE P1-N-075
GLUTAMATE IS-1-8
IS-4-6
P1-N-010
P1-N-014
P1-N-015
P1-N-020
P1-N-077
P1-N-078
P1-N-103
P3-B-058
P3-N-065
P3-N-068
P3-N-094
P3-N-095
P3-N-096
GLUTAMIC ACID P1-N-104
P3-N-020
GLYCINE O-026
P3-N-007
P3-N-048
GLYCOLIPID P1-N-050
GLYCOSYLTRANSFERASE P1-N-050
GOLGI P1-N-061
GPROTEIN P1-N-003
P1-N-021
P1-N-028
P1-N-087
WS-7-1
GROWTH WS-5-1
GROWTH CONE P1-N-056
P1-N-057
GROWTH FACTOR O-028
P3-N-024
P3-N-040
GRP P1-N-064
GTP P1-N-034
GTP CYCLOHYDROLASE I P3-N-004

H

HALOPERIDOL P3-N-064
HEAT WS-1-3
HETEROGENEITY SP-3-3
HIPPOCALCIN P1-N-033
HIPPOCAMPUS O-014
O-022
P1-N-010
P1-N-033
P1-N-036
P1-N-044
P1-N-057
P1-N-071
P1-N-095
P1-N-100
P3-B-072
P3-N-014
P3-N-075
P3-N-081
P3-N-104
P3-N-106
WS-2-1
WS-4-1
WS-8-3
WS-9-2
HISTAMINE P3-N-092
HISTONE H3 P1-N-030
HORIZONTAL CELL O-004
HPA axis SP-6-3
HPLC P3-N-053
HTR3B IS-1-7
HUNTINGTON O-020
P1-N-092
HYPERACTIVITY P3-N-067
HYPERTHERMIA P3-N-069
P3-N-090
HYPOTHALAMUS JSP-6-3
O-035
P3-N-037
P3-N-102
HYPOXIA P1-N-096
P1-N-111

I

IL-1BETA P1-N-048
IMAGING SP-10-4
IMMUNITY SP-6-1
IMMUNOCYTOCHEMISTRY P1-N-056
P1-N-061
IMMUNOELECTRON MICROSCOPY P3-N-013
IMMUNOGLOBULIN P1-N-063
IMMUNOGLOBULIN SUPERFAMILY P3-B-031
IMMUNOHISTOCEMIS-TRY P1-N-042
IMPULSIVITY WS-6-6
IN SITU P3-N-018
IN VTVO WS-1-7
INFLAMMATION P1-N-048
WS-5-3
INJURY O-002
O-023
P1-B-102
P1-N-019

P3-N-021
WS-5-1
WS-5-5
INOSITOL P1-N-074
INTERLEUKIN P1-N-019
P1-N-040
P1-N-041
INTRACELLULAR O-003
INTRACELLULAR RESPONSE P1-N-026
INVERSION EFFECT P3-B-091
ISCHEMIA O-023
P1-N-077
P1-N-084
P1-N-111
P1-N-112
P3-N-020
P3-N-077
WS-4-1
ISOLATION P3-N-092

K

KAINIC ACID P3-N-008
KINASE O-046
P1-N-011
P1-N-012
P1-N-074
KINDLING O-039
KINESIN P1-N-035
P1-N-036
WS-1-2
KNOCK-IN O-046
WS-6-4
KNOCKOUT JSP-5-2
JSP-5-3
P1-N-007
P1-N-018
P1-N-087
SP-8-1
WS-3-4
WS-6-4
WS-7-3
WS-8-2
KNOCKOUT MOUSE O-008
WS-1-6

L

LACTATE P1-N-045
LAMINA O-032
LATERAL GENICULATE O-039
LEARNING O-036
P3-N-009
P3-N-044
P3-N-065
P3-N-080
P3-N-097
P3-N-101
LECTIN O-010
LINEAGE ANALYSIS P3-N-016
LIPID RAFT O-001
LIPOPOLYSACCHARIDE P1-N-046
P1-N-048
LIPOPROTEIN P1-N-052
LITHIUM P1-N-086
P3-N-058
LOCALIZATION P1-N-056
P1-N-061
P3-N-027
LOCOMOTION IS-4-9
P3-N-045
LOCOMOTOR O-002
P3-N-070
WS-8-3
LOCUS COERULEUS P3-N-004
LONGITUDINAL SP-5-5
LPS P3-N-004
LTP WS-9-2
LTP [LONG-TERM POTENTIATION]
P1-N-009
LUCIFERASE P3-N-112
LUCIFERASE ASSAY WS-7-4

M

MAGNETIC RESONANCE IMAGING
P3-B-072
MALIGNANT CTATONIA P3-B-025
MAP KINASE P1-N-028
P1-N-033
P1-N-098
P1-N-105
P3-N-026
P3-N-027
WS-1-2
WS-9-1
WS-9-6
MARBLE-BURYING BEHAVIOR
P1-B-061
MATERNAL P3-N-098
MATRIX P3-N-086
MATURATION P1-N-060
MAZE P3-N-044
MEDIAL FRONTAL CORTEX P3-N-007
P3-N-041
MEDIAL PREFRONTAL CORTEX
P3-N-068
MEDICAL FRONTAL CORTEX WS-6-5
MEMBRANE WS-7-1
MEMORY IS-3-8
O-030
O-033
O-035
O-036
P1-B-029
P1-N-008
P1-N-048
P1-N-058
P3-N-005
P3-N-009
P3-N-075
P3-N-076
P3-N-080
P3-N-082
P3-N-097
P3-N-098
P3-N-101
WS-3-4
WS-7-3
WS-9-1
WS-9-2
WS-9-5
MEMORY CONSOLIDATION P3-B-072
MEMORY DEFICIT P1-N-046
MENTAL O-013
SP-9-4
MENTHOL P3-N-087
MESOPONTINE JSP-5-5
METABOTROPIC P1-N-015
METHAMPHETAMINE IS-1-8
IS-4-5
IS-4-6
JSP-5-1
JSP-5-2
O-037
P3-N-046
P3-N-060
P3-N-061
P3-N-062
P3-N-063
P3-N-064
P3-N-066
P3-N-067
P3-N-068
P3-N-069
P3-N-086
P3-N-090
P3-N-092
P3-N-099
WS-7-2
WS-8-1
WS-8-5
METHAMPHETAMINE PSYCHOSIS
O-038
METHYLATION P1-N-055
P1-N-093
MGLUR O-036
P3-N-096
MICE O-018
P3-N-009
P3-N-052
P3-N-056
P3-N-066
MICRODIALYSIS O-017
P3-N-041
P3-N-048
P3-N-050
P3-N-070
WS-8-2
MICROGLIA JSP-3-4
P1-N-022
P1-N-039
P1-N-046
P1-N-048
P3-N-023
P3-N-083
WS-3-3
WS-3-5
WS-5-3
WS-7-5
MICROTUBULE P1-N-038
MIDBRAIN JSP-5-6
WS-4-3
MIGRATION O-007
P1-N-034

WS-1-4
WS-1-5
WS-5-5
MITOCHONDIRA WS-4-4
P1-N-076
P3-N-095
MK-801 P3-N-068
MMONOAMINE JSP-6-5
MODEL O-018
P1-N-080
MOLECULAR IMAGING SP-10-2
MOLECULE SP-9-4
MONOAMINE P1-N-017
P3-N-062
P3-N-063
MONOAMINE OXIDASE O-034
WS-4-4
MOOD DISORDER SP-4-2
MOOD DISORDERS JSP-4-2
JSP-4-4
P1-B-007
P1-B-015
P1-B-031
P1-B-044
P1-B-048
P1-B-049
P1-B-050
P1-B-052
P1-B-053
P1-B-054
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-057
P1-B-058
P1-B-059
P3-B-009
P3-B-021
P3-B-024
P3-B-047
P3-B-050
P3-B-051
P3-B-052
P3-B-053
P3-B-055
P3-B-056
P3-B-057
P3-B-060
P3-B-061
P3-B-062
P3-B-063
P3-B-064
P3-B-065
SP-2
SP-4-1
SP-4-3
SP-6-3
SP-6-2
MORPHINE JSP-5-3
P3-N-099
P3-N-100
MOSSY FIBER WS-8-3
MOTIVATION P1-B-101
MOTONEURON [MOTOR NEURON]
P1-N-087
MOTOR LEARNING P3-N-033
MOTOR NEURON P1-N-081
MOTOVATION O-005
MOUSE IS-1-9
O-035
P1-N-080
P3-N-087
P3-N-110
MOVEMENT P1-N-080
MPTP P1-N-080
MRI JSP-1-4
JSP-1-5
P3-B-041
MUSASHI O-008
WS-1-1
WS-1-6
MYELIN O-002
O-003
O-005
P1-N-042
P1-N-043
P1-N-049
P1-N-050
P1-N-058
P1-N-062
MYNOCYCLINE P1-N-046

N

NALOXONE P3-N-100
NARCOLEPSY JSP-6-3
NCAM P3-N-014
NECDIN P3-N-017
NECROSIS P1-B-103
P1-N-104
P1-N-111
NEOCORTEX P3-N-106
NEONATAL P1-N-111
NERVE GROWTH FACTOR P1-N-107
NERVE REGENERATION O-008
NESTIN WS-5-5
NEURAL O-022
P1-N-067
P3-N-031
NEURAL DEVELOPMENT WS-1-6
NEURAL STEM CELL P3-N-017
WS-1-6
WS-7-6
NEURAL STEM CELLS O-010
P1-N-065
NEURITE P1-N-037
P1-N-054
P1-N-058
P1-N-102
P3-N-108
NEURITE OUTGROWTH P1-N-030
NEUROBLASTOMA P3-N-109
NEUROCHEMICAL P3-N-079
NEUROCHEMISTRY JSP-2-4
P1-B-004
P1-B-005
P1-B-045
P1-B-048
P1-B-064
P1-B-105
P3-B-002
SP-6-2
WS-7-6
NEURODEGENERATION P1-B-001
SP-5-5
WS-3-1
NEURODEVELOPMENT P3-N-043
SP-5-5
NEUROENDOCRINE SP-6-1
WS-9-4
NEUROGENESIS JSP-2-5
O-006
O-011
O-012
O-014
P1-B-009
P1-B-069
P1-N-066
P1-N-071
P3-B-056
P3-B-065
P3-B-067
P3-B-098
P3-N-012
P3-N-014
P3-N-025
P3-N-049
P3-N-064
P3-N-081
SP-9-2
WS-2-2
WS-2-5
WS-4-1
SP-6-2
NEUROIMAGING JSP-1-6
NEUROINFLAMMATION P1-N-046
NEUROLEPTIC MALIGNANT SYNDROME P3-B-025
NEURON O-011
P1-B-102
P1-B-103
P1-N-015
P1-N-033
P1-N-052
P1-N-053
P1-N-055
P1-N-064
P1-N-073
P1-N-075
P1-N-076
P1-N-100
P3-N-003
P3-N-011
P3-N-017
P3-N-023
P3-N-028
P3-N-042
P3-N-095
P3-N-096
P3-N-107
WS-6-3
NEURONAL WS-4-5
NEURONAL CELL DEATH JSP-2-5
P1-B-089

P1-N-103
NEURONAL DEATH P1-N-106
P3-N-008
NEURONEOGENESIS P1-B-089
NEUROPATHOLOGY IS-3-7
P1-N-083
NEUROPATHY P1-B-063
P3-N-114
WS-3-3
WS-3-5
NEUROPEPTIDE P3-N-101
P3-N-102
P3-N-105
WS-7-3
NEUROPHYSIOLOGY JSP-2-2
JSP-4-2
P1-B-012
P1-B-026
P1-B-040
P1-B-057
P1-B-095
P1-B-096
P3-B-005
P3-B-008
P3-B-078
P3-B-082
P3-B-085
P3-B-086
P3-B-088
NEUROPLASTIN(NPTN) P3-B-031
NEUROPSIN P1-N-008
WS-2-1
NEUROPSYCHOLOGY SP-5-4
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY
WS-7-6
NEUROTOXICITY P1-N-093
P1-N-110
P3-N-083
P3-N-085
WS-4-2
WS-7-2
NEUROTOXITY P1-N-050
NEUROTRANSMISSION JSP-3-2
NEUROTRANSMITTER P1-N-020
P3-N-088
NEUROTROPHIC P1-N-089
P1-N-095
P3-N-005
P3-N-020
P3-N-021
P3-N-023
NEUROTROPHIC FACTOR JSP-1-4
NEUROTROPHIN O-034
P3-N-031
P3-N-038
P3-N-107
WS-5-2
NGF P3-N-108
NGF [NERVE GROWTH FACTOR]
P1-N-054
NICOTINE IS-4-7
JSP-5-4
O-026
P1-B-101
P3-N-014
P3-N-078
P3-N-087
P3-N-099
NICOTINIC P3-N-063
WS-8-5
NITRIC OXIDE P1-N-027
P1-N-032
P1-N-039
P1-N-083
P1-N-098
P1-N-099
P1-N-102
P1-N-110
P3-N-108
P3-N-109
WS-5-3
NMDA JSP-5-3
P3-N-001
P3-N-026
WS-1-4
NMDA [N-METHYL-D-ASPARTATE]
P1-N-001
P1-N-109
P3-N-065
P3-N-098
NMDA RECEOTOR P3-N-041
P3-N-007
WS-6-5
NMDA RECEPTORS P3-B-023
NMR P1-N-108
NOCICEPTIN P3-N-101
NOCICEPTION P3-N-028
NORADRENALINE O-025
P1-N-021
P3-B-025
NORADRENERGIC P3-N-083
NORADRENERGIC HYPERREACTIVITY
O-038
NOREPINEPHRINE P3-N-083
NOREPINEPHRINE [NORADRENALINE]
P3-N-004
NOREXIA NERVOSA P3-B-092
NOTCH P1-N-029
P3-N-015
WS-2-5
WS-9-3
NSAID P1-N-029
NT-3 O-032
P3-N-106
P3-N-107
NUCLEUS O-033
P1-N-006
NUCLEUS ACCUMBENS IS-1-8

O

OBESITY O-027
P3-N-037
OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER
P3-B-083
OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER
SP-3-3
OLANZAPINE IS-1-8
P1-B-046
OLFACTORY P1-N-066
OLFACTORY BULBECTOMY WS-2-3
OLIG2 P3-N-013
OLIGODENDROCYTE P1-N-044
WS-1-7
OLIGODENDROCYTE
[OLIGODENDROGLIA] P1-N-043
OPERANT P3-N-076
OPIOID O-012
P3-N-055
WS-8-6
OREXIN IS-4-8
JSP-6-3
ORGANIC PSYCHOSIS P1-B-025
P3-B-093
ORGANOTYPIC P3-N-026
OUTGROWTH P1-N-054
P3-N-108
OXIDATION P1-N-083
P1-N-096
P3-N-085
WS-5-3

P

PACAP JSP-1-6
PAIN JSP-3-3
JSP-3-4
O-025
O-028
O-029
P1-B-063
P3-N-114
WS-3-3
WS-8-6
PARABRACHIAL NUCLEUS JSP-3-2
PARKINSON O-019
O-034
P1-N-073
P1-N-099
P3-N-085
WS-4-4
PAROXETINE P3-N-053
PASSIVE AVOIDANCE P3-N-080
P3-N-101
PC12 P1-N-002
P1-N-004
P1-N-054
P1-N-110
P3-N-108
PC12 CELL P1-N-030
PDZ O-003
P1-N-001
P1-N-034
PEP-19 P1-N-103
PEPTIDE P1-N-095
P3-N-111
PERCEPTION JSP-3-3
PERIPHERAL P1-N-042
PERIPHERAL NERVE INJURY O-008
PEROXIDATION P3-N-075
PERSONALITY P3-B-095
P3-B-096
PET SP-10-2

PET [POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY] WS-7-5
PHARMACODYNAMICS JSP-6-2
SP-10-2
PHARMACOLOGY SP-5-1
PHENCYCLIDINE P3-N-047
P3-N-059
P3-N-064
PHENOTYPE P3-N-049
PHOSPHATIDYLINOSITOL O-007
PHOSPHOINOSITIDE P1-N-013
PHOSPHOLIPASE P1-N-003
P3-N-089
PHOSPHOLIPID WS-2-7
PHOSPHORYLATION O-044
O-046
P1-N-005
P1-N-031
P1-N-047
P3-N-084
PHYSICAL STRESS P3-N-072
PIRIFORM P1-B-093
PKC P1-N-001
P3-N-073
PLANAR CELL POLARITY WS-5-6
PLASMINOGEN JSP-5-4
PLASTICITY IS-4-5
P1-N-006
P1-N-009
P1-N-010
POLY(I:C) WS-2-4
POLYGLUTAMINE O-020
P1-N-092
POSTMORTEM JSP-4-1
POSTMORTEM BRAIN P1-B-098
POSTSYNAPTIC DENSITY O-001
PREFERENCE O-040
P3-N-066
PREFRONTAL P3-B-092
WS-2-6
WS-8-5
WS-9-1
PREFRONTAL CORTEX P3-N-043
PRESENILIN IS-3-9
O-043
P1-N-029
P1-N-032
P1-N-060
P1-N-079
WS-9-3
PRIMATE P3-N-042
PROGENITOR O-032
P1-N-028
P1-N-067
P1-N-071
P1-N-073
P3-N-015
P3-N-031
P3-N-093
P3-N-094
PROLIFERATION O-009
P1-N-028
P1-N-067
P3-N-093
PROMOTER WS-7-4
PROSPECTIVE STUDY P3-B-041
PROSTAGLANDIN P1-N-040
P1-N-041
WS-5-3
P3-N-008
PROTEASE JSP-5-4
O-048
P3-N-086
WS-2-1
WS-5-4
PROTEIN IS-3-7
P1-N-038
P1-N-049
WS-1-1
PROTEIN KINASE IS-2-6
P1-N-027
PROTEIN SYNTHESIS P1-B-053
P1-N-011
PROTEOGLYCAN P1-N-064
PROTEOME ANALYSIS P3-N-058
PSD O-001
P1-N-001
PSYCHOLOGICAL STRESS P3-N-072
PTSD P1-B-060
PURINERGIC WS-5-4
WS-6-1

Q

QUINOLINIC P3-N-020

R

RAT JSP-3-2
O-026
O-027
O-040
P1-B-101
P3-N-050
P3-N-076
P3-N-088
REACTIVE OXYGEN SPECIES P1-N-107
REAL-TIME MONITORING P3-N-112
RECEPTOR O-016
O-044
P1-N-001
P1-N-013
P1-N-015
P1-N-021
P1-N-077
P3-N-045
P3-N-089
SP-6-4
RECOGNITION P3-N-046
REELIN P1-N-031
REFRACTORY DEPRESSION SP-4-2
REGENERATION O-010
P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070
P1-N-072
REINSTATEMENT OF DRUG-SEEKING BEHAVIOR JSP-5-1
REM SLEEP P3-N-072
RESERPINE P1-N-018
RETICULUM WS-9-2
RETINA O-004
P1-N-068
P1-N-070
P1-N-072
P1-N-109
P1-N-069
RETINAL GANGLION CELL P1-N-068
P1-N-069
P1-N-070
REWARD IS-4-7
IS-4-9
JSP-5-4
JSP-5-6
P1-B-101
P3-N-062
RGS2 P1-B-010
P1-B-098
RHO P1-N-003
P1-N-034
P1-N-037
P1-N-081
RHYTHM JSP-6-1
JSP-6-2
JSP-6-6
P3-N-051
P3-N-103
RISPERIDONE IS-1-8
P3-N-039
RNA P1-N-006
P3-N-095
WS-1-1
RNA BINDING PROTEIN O-008
WS-1-6
RNAI P3-N-017
RNAi SP-8-1
ROD O-004
rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) P3-B-063
RYANODINE WS-8-1

S

SALIVA P3-N-053
SCHIZOPHRENIA IS-1-7
IS-1-9
IS-4-5
JSP-1-1
JSP-1-2
JSP-1-3
JSP-1-4
JSP-1-6
JSP-2-2
JSP-2-4
JSP-2-5
JSP-4-4
JSP-5-5
O-016
O-033
O-037
P1-B-001
P1-B-002
P1-B-003
P1-B-005
P1-B-007

P1-B-008
P1-B-009
P1-B-010
P1-B-011
P1-B-012
P1-B-013
P1-B-014
P1-B-015
P1-B-016
P1-B-017
P1-B-018
P1-B-019
P1-B-020
P1-B-021
P1-B-022
P1-B-023
P1-B-024
P1-B-025
P1-B-026
P1-B-027
P1-B-028
P1-B-029
P1-B-030
P1-B-032
P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-036
P1-B-037
P1-B-038
P1-B-039
P1-B-040
P1-B-041
P1-B-042
P1-B-044
P1-B-105
P1-N-025
P1-N-044
P3-B-001
P3-B-002
P3-B-003
P3-B-004
P3-B-005
P3-B-006
P3-B-007
P3-B-008
P3-B-010
P3-B-011
P3-B-012
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-015
P3-B-016
P3-B-017
P3-B-018
P3-B-019
P3-B-020
P3-B-021
P3-B-022
P3-B-023
P3-B-026
P3-B-027
P3-B-028
P3-B-029
P3-B-030
P3-B-031
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
P3-B-035
P3-B-036
P3-B-037
P3-B-038
P3-B-039
P3-B-040
P3-B-042
P3-B-043
P3-B-044
P3-B-045
P3-B-046
P3-B-047
P3-B-048
P3-B-065
P3-B-100
P3-N-001
P3-N-024
P3-N-030
P3-N-039
P3-N-040
P3-N-044
P3-N-045
P3-N-046
P3-N-047
P3-N-048
P3-N-059
P3-N-064
P3-N-110
SP-5-1
SP-5-2
SP-5-4
SP-5-5
SP-6-4
SP-9-2
SP-9-4
WS-1-2
WS-1-5
WS-2-4
WS-2-7
WS-3-2
SCHWANN CELL P1-N-042
P3-N-021
SCIATIC P3-N-021
SDF-1a P1-N-065
SECRETION P3-N-002
SELECTIVITY SP-6-4
SELENBP1 P1-B-020
SELF SP-5-4
SELF-ADMINISTRATION WS-8-5
SEMAPHORIN P1-N-059
SENSE OF AGENCY SP-5-4
SENSITIZATION IS-4-5
IS-4-6
SENSORIMOTOR IS-1-9
WS-7-3
SERIAL ANALYSIS OF GENE EXPRESSION(SAGE) P3-B-031
SERINE P3-N-048
WS-6-5
SERINE RACEMASE P3-B-023
SEROTONIN IS-2-7
JSP-6-5
O-017
P1-N-007
P1-N-013
P1-N-086
P3-N-051
P3-N-054
P3-N-056
P3-N-066
P3-N-069
P3-N-070
P3-N-090
P3-N-091
P3-N-105
SP-3-3
WS-2-2
WS-6-6
WS-8-2
SHOCK WS-1-3
SIGMA P1-N-102
SIGNAL TRANSDUCTION P1-N-026
SIMILARITY P3-N-033
SKILL P3-N-033
SLEEP JSP-6-3
JSP-6-6
O-041
P1-B-091
SLEEP DISORDER P1-B-067
P1-B-092
P3-B-057
SLICE P1-N-010
SNARE P1-N-005
P1-N-007
P1-N-047
SNRI P1-B-061
SOCIAL RECOGNITION SP-8-1
SOMATOSTATIN P3-N-001
SPINAL O-002
O-028
WS-5-5
SPINE P1-N-011
SPLICING P1-N-017
P1-N-024
P1-N-110
WS-6-2
SSRI P1-B-061
STEM CELL O-006
O-009
O-011
P1-N-071
P3-N-012
P3-N-019
P3-N-022
P3-N-025
P3-N-027
P3-N-030
P3-N-049
WS-1-1
WS-2-2
WS-2-5
STIMULATION JSP-3-3
STRESS O-014

P1-B-062
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-066
P1-N-075
P1-N-097
P3-B-004
P3-B-053
P3-B-059
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-069
P3-B-073
P3-N-022
P3-N-051
P3-N-052
P3-N-057
SP-10-5
SP-6-3
WS-2-1
WS-2-2
WS-2-6
WS-4-5
WS-9-4
WS-9-5
SP-6-1
STRIATUM P3-N-040
P3-N-062
P3-N-063
P3-N-088
STRUCTURE O-020
P3-N-111
SUBLIMINAL P3-B-091
SUICIDE P1-B-056
P1-B-098
P1-B-099
SUPERIOR TEMPORAL GYRUS
P3-B-041
SUPRACHIASMATIC JSP-6-1
SURVIVAL P1-N-105
P3-N-109
SWIMMING P3-N-057
SYNAPSE O-005
P1-N-002
P1-N-005
P1-N-058
P3-N-011
P3-N-104
WS-3-1
WS-3-2
SYNAPTIC PLASTICITY O-001
SYNAPTOSOME P1-N-011
SYNERGISTIC EFFECT P3-N-039

T

TASTE P3-N-035
TAU IS-3-7
WS-1-3
TETRAHYDROBIOPTERIN O-045
THALAMUS JSP-3-3
P3-N-059
THERAPEUTIC SP-6-4
THYROXINE P3-N-038
TNF IS-3-8
P1-N-094
P3-N-060
TOLERANCE JSP-5-3
TOXICITY WS-4-3
tPA P3-N-099
TRABSPORT P1-N-036
TRABSPORTER P1-N-014
TRANSCRIPTION O-031
O-033
P1-B-053
P3-N-107
P3-N-112
P3-N-113
WS-6-2
TRANSCRIPTION FACTOR P3-N-016
TRANSDUCTION P1-N-015
TRANSFECTION JSP-5-5
TRANSGENIC JSP-5-2
TRANSLATIONAL CONTROL O-043
TRANSMISSION P1-N-007
TRANSPLANTATION WS-7-6
TRANSPORTER O-047
P1-N-006
P1-N-017
P1-N-018
P1-N-020
P1-N-051
P3-N-066
P3-N-067
WS-8-2
TRAUMA O-014
TRAUMATIC BRAIN INJURY P1-N-065
TREATMENT-RESISTANT IS-1-7
TRIMETHYLTIN P1-N-066
TRKB O-030
TUBLIN P1-N-038
P1-N-088
TUMOR JSP-6-2
O-004
TYROSINE P1-N-032
TYROSINE HYDROXYLASE O-045
P3-N-084

V

VESCULAR ACETYLCHOLINE TRANSPORTER WS-2-3
VESICLE P3-N-085
VISUAL O-039
P3-N-076
VOXEL BASED MORPHOMETRY JSP-1-4
VULNERABILITY TO RELAPSE JSP-5-1

W

WAKEFULNESS JSP-6-3
WATER P1-N-019
WITHDRAWAL WS-8-4
WORD FLUENCY P3-B-092

X

XIST P3-B-094

A

APP トランスジェニックマウス SP-7-1

C

CPP 法 JSP-3-1

N

NMDA 受容体 P3-B-034

P

P300 潜時 P3-B-081
Par-4 遺伝子 P1-B-019

X

X 染色体不活化 P3-B-094

あ

アミノ酸（グルタミン酸関連） P1-B-100
アミロイドベータ SP-7-1
アルツハイマー型認知症 P3-B-079
P3-B-081
アルツハイマー病 SP-7-3

い

移所運動量 P3-B-004
遺伝学 JSP-1-1
JSP-1-2
P1-B-013
P1-B-014
P1-B-016
P1-B-022
P1-B-024
P1-B-025
P1-B-026
P1-B-027
P1-B-029
P1-B-030
P1-B-031
P1-B-032
P1-B-049
P1-B-052
P1-B-067
P1-B-068
P1-B-070
P1-B-077
P1-B-078
P1-B-086
P3-B-011
P3-B-012
P3-B-016
P3-B-017
P3-B-018
P3-B-019
P3-B-021
P3-B-022
P3-B-032
P3-B-050
P3-B-051
P3-B-053
P3-B-077
P3-B-093
P3-B-095
P3-B-096
P3-B-097
遺伝子 P3-B-094
遺伝子改変マウス P1-B-105
P3-B-003
P3-B-055
P3-B-057
遺伝子欠損マウス P3-B-004
遺伝子多型 JSP-1-5
P1-B-018
P3-B-033
P3-B-034

う

うつ病 P1-B-046

え

エストロゲン P3-B-081

お

オキシコドン JSP-3-1
オレキシン P1-B-021

か

海馬 P1-B-081
P3-B-004
P3-B-010
加齢 P1-B-078
P3-B-076
P3-B-078
P3-B-082
P3-B-084
関連解析 P1-B-051
関連研究 P1-B-018
P3-B-033
P3-B-034

き

器質性精神障害 P1-B-025
P3-B-093
基底核 P3-B-079
機能画像 P3-B-010
気分障害 JSP-4-4
P1-B-007
P1-B-015
P1-B-031
P1-B-044
P1-B-048
P1-B-049
P1-B-050
P1-B-052
P1-B-053
P1-B-054
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-057
P1-B-058
P1-B-059
P3-B-009
P3-B-021
P3-B-024
P3-B-047
P3-B-050
P3-B-051
P3-B-052
P3-B-053
P3-B-055
P3-B-056
P3-B-057
P3-B-060
P3-B-061
P3-B-062
P3-B-063
P3-B-064
P3-B-065
SP-4-3
SP-6-2

く

グルタミン酸障害 P1-B-006

け

ケースコントロール関連解析 P3-B-094
ゲノムスキャン SP-3-1
言語課題 P3-B-010

こ

抗精神病薬 P1-B-006
抗体 SP-7-1
行動 JSP-1-1
P1-B-038
P1-B-039
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-069
P1-B-095
P1-B-096
P1-B-097
P3-B-001
P3-B-003
P3-B-009
P3-B-046
P3-B-049
P3-B-057
P3-B-059
P3-B-066
P3-B-067
行動薬理学 P1-B-003
P1-B-044
P1-B-086
P1-B-104
P1-B-105

さ

酸化ストレス P1-B-018

し

児童青年期精神障害 P3-B-062
P3-B-087
P3-B-090
磁気刺激療法 P3-B-063
自殺 P1-B-056
P1-B-098
P1-B-099
疾患モデル動物 P1-B-064
P1-B-065
P1-B-087

P1-B-088
P1-B-089
P3-B-001
P3-B-003
P3-B-005
P3-B-009
P3-B-053
P3-B-055
P3-B-057
P3-B-066
P3-B-067
SP-10-5
上側頭回 P3-B-010
小胞体ストレス SP-7-3
人格 P3-B-095
P3-B-096
神経化学 P1-B-004
P1-B-005
P1-B-045
P1-B-048
P1-B-064
P1-B-105
P3-B-002
SP-6-2
神経細胞死 P1-B-089
神経新生 P1-B-009
P1-B-069
P3-B-056
P3-B-065
P3-B-067
P3-B-098
SP-6-2
SP-9-2
神経生理 P1-B-012
P1-B-026
P1-B-040
P1-B-057
P1-B-095
P1-B-096
P3-B-005
P3-B-008
P3-B-078
P3-B-082
P3-B-085
P3-B-086
P3-B-088
SP-3-2
神経変性 P1-B-001
神経保護作用 P1-B-006

す

睡眠 P1-B-091
睡眠障害 P1-B-067
P1-B-092
P3-B-057
ストレス P1-B-062
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-066
P3-B-004
P3-B-053
P3-B-059
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-069
P3-B-073
SP-10-5

せ

生活習慣病 P1-B-047
性差 P3-B-081
性同一性障害 P3-B-094
摂食障害 P1-B-104
セロトニン P3-B-068
P3-B-070

そ

相関研究 SP-3-1
双極性感情障害 P1-B-047
双極性障害 P1-B-051
P3-B-054

た

体重増加 P1-B-047

ち

治療抵抗性 P1-B-046

て

てんかん P1-B-088
P1-B-089
P1-B-090
P1-B-093
電気けいれん療法 P3-B-024
P3-B-065
P3-B-098
P3-B-099
P3-B-100
P3-B-101

と

ドーパミン P3-B-070
統合失調症 JSP-1-1
JSP-1-2
JSP-1-5
JSP-4-4
P1-B-001
P1-B-002
P1-B-003
P1-B-005
P1-B-007
P1-B-008
P1-B-009
P1-B-010
P1-B-011
P1-B-012
P1-B-013
P1-B-014
P1-B-015
P1-B-016
P1-B-017
P1-B-018
P1-B-019
P1-B-020
P1-B-021
P1-B-022
P1-B-023
P1-B-024
P1-B-025
P1-B-026
P1-B-027
P1-B-028
P1-B-029
P1-B-030
P1-B-032
P1-B-033
P1-B-034
P1-B-035
P1-B-036
P1-B-037
P1-B-038
P1-B-039
P1-B-040
P1-B-041
P1-B-042
P1-B-044
P1-B-105
P3-B-001
P3-B-002
P3-B-003
P3-B-004
P3-B-005
P3-B-006
P3-B-007
P3-B-008
P3-B-010
P3-B-011
P3-B-012
P3-B-013
P3-B-014
P3-B-015
P3-B-016
P3-B-017
P3-B-018
P3-B-019
P3-B-020
P3-B-021
P3-B-023
P3-B-026
P3-B-027
P3-B-028
P3-B-029
P3-B-030
P3-B-031
P3-B-032
P3-B-033
P3-B-034
P3-B-035
P3-B-036
P3-B-037
P3-B-038
P3-B-039
P3-B-040
P3-B-042
P3-B-043
P3-B-044
P3-B-045
P3-B-046
P3-B-047
P3-B-048
P3-B-065

P3-B-100
SP-5-2
SP-9-2
頭部 MRI P1-B-081

に

認知機能 P1-B-081
認知症、痴呆 P1-B-077
P1-B-079
P1-B-080
P3-B-048
P3-B-076
P3-B-077
P3-B-080

ね

粘膜免疫 SP-7-1

の

脳機能画像 JSP-1-1
P1-B-026
P1-B-055
P1-B-056
P1-B-057
P1-B-059
P1-B-072
P1-B-073
P1-B-074
P1-B-075
P1-B-076
P1-B-078
P1-B-079
P1-B-080
P1-B-094
P1-B-095
P1-B-096
P3-B-007
P3-B-037
P3-B-039
P3-B-042
P3-B-061
P3-B-062
P3-B-063
P3-B-064
P3-B-071
P3-B-074
P3-B-075
P3-B-084
P3-B-087
P3-B-097
SP-10-5
SP-4-3
脳梗塞 P3-B-079
脳室脳比 P3-B-081
脳内微小透析法 P3-B-068

は

発現解析 P1-B-051
発達 P1-B-053
P1-B-065
P1-B-066
P1-B-089
P1-B-095
P3-B-002
P3-B-009
P3-B-066
P3-B-069
P3-B-089
SP-9-2
パニック障害 SP-3-1

ひ

肥満 P1-B-047
病的多飲 P1-B-021
P3-B-033

ふ

不安 P1-B-048
P1-B-056
P1-B-064
P1-B-065
P1-B-066
P1-B-067
P1-B-068
P1-B-070
P1-B-071
P1-B-072
P1-B-073
P1-B-075
P3-B-066
P3-B-067
P3-B-073
P3-B-074
P3-B-075
P3-B-085
SP-3-2
フェンタニル JSP-3-1
分子シャペロン SP-7-3

へ

扁桃体 P3-B-068

ほ

報酬効果 JSP-3-1
防風通聖散 P1-B-047

ま

マイクロアレイ P1-B-051

む

無血清障害 P1-B-006

も

モルヒネ JSP-3-1

や

薬物依存 P1-B-082
P1-B-083
P1-B-084
P1-B-085
P1-B-086
P1-B-087
P3-B-053
薬効評価 JSP-1-2
P1-B-001
P1-B-004
P1-B-042
P3-B-027
P3-B-045
SP-10-5

ら

ラット P1-B-060

れ

連鎖不平衡 P1-B-019

わ

ワクチン SP-7-1

学会掲示板

【 募 集 】

東京大学大学院・総合文化研究科・広域科学専攻生命環境科学系　助教授
公募人員：助教授1名
専門分野・仕事の内容：物理や化学を基盤とした生命現象の計測･解析。および、大学院（生命環境科学系）・後期課程（基礎科学科の3，4年生）・前期課程（教養学部1，2年生の物理または化学）の教育を担当。
応募資格：博士号取得者
着任時期：決定後のできるだけ早い時期
提出書類：（1）履歴書、（2）業績リスト、（3）主要論文別刷6編、（4）今までの研究概要（2000字程度）と今後の研究・教育の抱負（1000字程度）（5）本人についての照会可能者2名の氏名・所属・連絡先。（1）から（4）については2部ずつ
応募締切：2006年9月11日（月）必着
書類送付先・問い合わせ先：〒153－8902　目黒区駒場3－8－1
東京大学教養学部　基礎科学科学科長　小宮山　進
Tel：03－5454－6738
skomiyama@thz.c.u－tokyo.ac.jp
封筒に「応募書類在中」と朱書し、簡易書留あるいは書留で送付のこと
（なお原則として、応募書類は返却致しませんのでご了承下さい）

【 助成・褒章案内 】

財団法人　井上科学振興財団　第23回平成18年度井上学術賞の候補者を募集
候補者の対象：自然科学の基礎的研究で特に顕著な業績をあげた研究者。但し、年齢が平成18年9月20日現在で50歳未満の研究者に限る。
学術賞：本賞：賞状及び金メダル　副賞：200万円
授賞件数は5件以内とする。
(注)受賞者は、原則として1件につき1人とします。特に複数であることを必要とするときは、それらの研究者の寄与が同等であることを示して下さい。但し、この場合においても1件として取り扱います。
推薦依頼先：指定の28学会、並びに井上科学振興財団の理事・評議員等
推薦締切日：平成18年9月1日（金）までに日本神経化学会までお送り下さい。
（学会締切を8／21⇒9／1に延長しました）
推薦件数：各推薦学会または各推薦者から、原則としてそれぞれ1件とします。
応募先：日本神経化学会　研究助成金等候補者選考委員会
〒160－0016　東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館
財団法人　国際医学情報センター内
電　話：03－5361－7107　FAX：03－5361－7091
E－mail：jsn@imic.or.jp
問合先：財団法人　井上科学振興財団
〒150－0036　東京都渋谷区南平台町15－15　南平台今井ビル601
電　話：03－3477－2738　FAX：03－3477－2747
E－mail：inoue01@inoue－zaidan.or.jp

第23回井上研究奨励賞

概　　要：平成15年4月1日～18年3月31日（平成15～17年度）の過去3年間に、理学・工学・医学・薬学・農学等の分野で博士の学位を取得した35才未満（平成18年9月20日現在。ただし、医学・歯学・獣医学の学位取得者については37才未満）の研究者で、自然科学の基礎的研究において新しい領域を開拓する可能性のある優れた博士論文を提出した研究者。受賞者には、賞状、メダル及び研究奨励金50万円を贈呈する。

授賞件数：30件（予定）

推 薦 者：原則として、博士論文の作成を指導した研究者とします。

提出手続：①推薦者は、所定の推薦書用紙に必要事項を記入し、候補者が博士の学位を取得した大学の学長へ提出して下さい。

②①により推薦書の提出をうけた学長は、井上科学振興財団から学長にあてた推薦依頼文書に示された推薦件数枠の範囲内で推薦書をとりまとめの上、学長名の文章を添えて、所定の提出書類とともに井上科学振興財団へ一括して提出して下さい。

推薦締切日：平成18年9月20日（水）

照 会 先：財団法人　井上科学振興財団

〒150－0036　東京都渋谷区南平台町15－15　南平台今井ビル601

電　話：03－3477－2738　FAX：03－3477－2747

E－mail：inoue01@inoue－zaidan.or.jp

URL：http://www.inoue－zaidan.or.jp

第8回井上フェロー（平成19年度）の採用許可を希望する研究者募集

趣　　旨：基礎科学分野の新しい開拓的発展を目指す45歳未満の優秀な研究者が自身の研究計画の推進に有力な協力が得られると考える若手研究者を自分で選定し、井上フェローとして採用して当該研究計画に参加させるための助成です。

応募資格：①国立私立大学の原則として大学院博士課程の教員、並びに大学共同利用機関に所属する常勤の研究者。

②45才未満（締切日現在）であること。

採択予定数：10名

採択された研究者（研究計画担当者）が実施する研究計画に参加する井上フェローはそれぞれ1名とし、次の条件で採用します。

井上フェロー：①対　　象：平成19年4月1日現在で35歳未満の博士号取得者。外国人も可。

②選　　定：採択研究者（研究計画担当者）が広く国の内外からフェロー候補者を選定し、財団の審査を経て井上フェローとして採用します。なお、フェロー候補者の選定に当たっては、研究計画担当者の出身又は現在所属の「大学院専攻」出身者、在籍者又は所属教職員以外から選定していただきます。

③採　　用：フェローの採用開始は、平成19年4月1日から1年以内の間とし、採用期間は、採用開始後2年間です。

④支給経費：井上フェローには、採用期間中、次の額を支給します。

研究奨励金又は滞在費：月額35万円

ほかに、必要に応じ往復国際航空運賃等を支給します。

申請手続：所定の申請用紙に必要事項を記入して、申請者から直接井上科学振興財団に提出してください。

提出書類：井上フェロー採用許可希望申請書・・・・正本1部・写し2部（計3部）

受付期間：平成18年4月1日～9月20日（当日消印有効）

選　　考：井上科学振興財団の選考委員会において選考し、理事会において決定します。結果は平成18年12月下旬に申請者に通知します。

申請用紙：①井上科学振興財団のホームページ（http://www.inoue－zaidan.or.jp）からダウンロードしてください。

②FAX、またはメールで郵便あて先を明記して請求があれば、郵送も致します。

問い合わせ先：　財団法人　井上科学振興財団
〒150－0036　東京都渋谷区南平台町15－15今井ビル601
TEL：03－3477－2738　　FAX：03－3477－2747
E－mail：inoue01@inoue－zaidan.or.jp

第38回（2006年度）内藤記念科学振興賞候補者推薦要領

趣　　旨：人類の健康の増進に寄与する自然科学の基礎的領域において進歩発展に顕著な功績のあった研究者に対してほう賞を授与するものである。

候補者資格：①人類の健康の増進に寄与する自然科学の基礎的研究において独創的テーマに取り組み、進歩発展に顕著な功績を挙げた研究者
②候補者は単独とするが、異なる研究グループによる共同研究の場合には、連名であっても良い。
③候補者の再度の推薦は差支えない。

推　薦　者：①指定学会の代表者
②内藤記念科学振興財団の役員および評議員

推薦方法:所定の用紙（候補者推薦書、宛名シール）に必要事項を記入し、日本神経化学会事務局研究助成金等候補者選考委員会宛に送付。（応募者多数の場合は選考）

締　切　日：2006年9月1日（金）日本神経化学会事務局必着
※学会推薦が不要で直接ご応募される場合は、2006年10月2日（月）内藤記念科学振興財団必着。

授賞式・顕彰：授賞式は受賞者夫妻を招いて2007年3月20日（火）に行う。
受賞者には内藤記念科学振興賞（正賞：金メダル、副賞：500万円）を贈呈する。

そ　の　他：①候補者推薦書は、できるだけワープロでご記入ください。（切り貼り可）
②推薦書用紙は両面コピーで、宛名シールは同型のシールで申請可能です。（用紙の入手は日本神経化学会事務局までご連絡ください）

第38回（2006年度）内藤記念海外学者招へい助成金申請要領

趣　　旨：人類の健康の増進に寄与する自然科学の基礎的研究を行う外国の研究者を招へいする際の費用を補助するものである。

申請者資格：人類の健康の増進に寄与する自然科学の基礎的研究に独創的・意欲的に取り組み、国際的に高い評価を得ている外国の研究者を招へいする際の当該学術集会組織委員長
①同一年度の同一学術集会に招へいする場合の申請は1件とする。
②招へい時期が下記の期間内であること。

招へい時期	申請区分
2007年1月1日～2007年6月30日	前期
2007年7月1日～2007年12月31日	後期

③申請招へい学者が来日中止の場合は対象から除外します。

推　薦　者：①大学関係　大学院：研究科長
学　部：学部長
研究所：研究所長
大学共通組織（研究センター、研究施設等）：学長
ただし、医学研究科・医学部がある場合は、どちらか一方の推薦者とする。
注）センター長、施設長、病院長は推薦者となることができない。
②大学以外の研究機関：内藤記念科学振興財団の理事会が承認した基礎研究機関の代表責任者
ア）内藤記念科学振興財団の役員及び評議員
（ホームページ参照　URL：http://www.naito－f.or.jp）
イ）内藤記念科学振興財団の指定した学術集会の代表者

推薦件数：1推薦者につき1件（前期・後期　各々1件）

申請方法：希望者　⇒　大学・研究機関事務　⇒　財団
所定の用紙（申請書、宛名シール）に必要事項を記入し、内藤記念科学振興財団あてに送付する。

締　切　日：前期：2006年6月1日（木）　後期：2006年10月2日（月）
いずれも内藤記念科学振興財団必着。
財団法人　内藤記念科学振興財団
〒113－0033　東京都文京区本郷3－42－6　NKDビル8階
電　話：03－3813－3005　FAX：03－3811－2917
E－mail：info@naito－f.or.jp

選考方法：選考委員会で審査し、評議員会の同意を得て、理事会で決定する。

採択件数：前期・後期各10件
採否の結果は、前期：2006年10月、後期：2007年2月に申請者および推薦者に通知する。

助成額送金時期：

エリア	助成額
米国、カナダ（西海岸を除く）、ヨーロッパ	60万円
米国、カナダ西海岸、オーストラリア、ニュージーランド	50万円
東南アジア、インド	30万円
中国、台湾、韓国	20万円

前期：2006年12月、後期：2007年3月

所定用紙の注意事項：①申請書はできるだけワープロでご記入下さい。（切り貼り可）
②申請書用紙をコピーして使用する場合は普通紙に両面コピーして下さい。宛名シールをコピーして使用する場合は、シール用紙をご使用下さい。
③申請書類のお取りよせは、日本神経化学会事務局までご連絡ください。

報告の義務：①スポンサーについて：当該学術集会で海外学者による招待講演が行われる場合は、プログラム等に内藤記念科学振興財団（英文：The　Naito　Foundation）の助成によるものであることを明記する。
なお、プログラム等を一部送付ください。
②研究成果報告について：組織委員長は招へい終了1ヶ月以内に所定用紙にて報告する。
③来日中止の場合について：申請招へい学者が来日中止の場合は対象から除外しますので連絡ください。

財団法人ノバルティス科学振興財団平成19年度（2007年度）研究集会助成候補推薦要領

1）．助成対象研究集会

生物・生命科学およびそれに関連する化学の領域において、わが国で開催される研究集会に対し、運営経費の一部を助成する。助成対象は下記の選考基準に基づく。

①かなりの数の国外からの参加者を含み、国際性豊かで、学術的意義の大きい研究集会であること。
②1,000名を越す大規模な研究集会は、原則として助成の対象としないが、国内の学会および機関が主催する集会において行われるシンポジウム、招待講演、セミナーなどは助成対象とする。
③2国間の研究集会は、原則として助成の対象としない。
④他の財源から多額の寄付を集められると予想される研究集会よりも、ノバルティス科学振興財団からの助成を必要とする程度の高い研究集会を優先する。
⑤平成19年4月以降平成20年3月末までに開催される研究集会であること。

2）助成金額

助成金は1件50万円を限度とし、予算範囲内で助成を行う。

3）推薦者

ノバルティス科学振興財団の指定する学会、協会の代表者、ノバルティス科学振興財団の現任ならびに前任の理事および評議員。

4）推薦件数

1推薦者から1件に限る。

なお、ノバルティス科学振興財団の現理事、評議員、選考委員は候補者となれない。

5）推薦方法

ノバルティス財団ホームページ（www.novartisfoundation.jp）からダウンロードした所定の用紙またはそのコピーに必要事項を記入し、ノバルティス科学振興財団事務局に提出する。これとは別に同書類を電子メールで下記アドレスへ送付する。

E−Mail：novartisfound.japan@novartis.com

推薦受付期間

平成18年（2006年）7月より受付を開始し、平成18年（2006年）9月末にて締切る。

なお、推薦締切り後も、助成総額が本年の予算額に達しない場合は、推薦の受付けを継続する。

※日本神経化学会からの推薦を必要とする場合は、平成18年9月1日必着で日本神経化学会事務局　研究助成金等候補者選考委員会　宛までお送り下さい。

6）ノバルティス科学振興財団による選考方法

選考委員会（平成18年12月開催予定）において選考した後、評議員会の承認を求め、理事会で決定する。

7）採否の通知

平成19年2月上旬に採否を申請者、推薦者の双方に通知する。

8）助成金の使途

会場使用料、外国人講演者の招聘費用、抄録集の印刷費など研究集会の開催に直接必要な経費に限る。飲食費などに使用してはならない。助成金は推薦書記載の通りに使用することを原則とする。万一使途を変更する場合には、あらかじめノバルティス科学振興財団理事長の承認を求めること。

9）助成金を受けた表示

ノバルティス科学振興財団の助成を受けて行われるシンポジウム、招待講演、セミナーなどにはノバルティス科学振興財団（英文の場合には　The Novartis Foundation (Japan) for the Promotion of Science）の名を明らかにすること。

研究集会のプロシーディングを刊行する場合には、財団法人ノバルティス科学振興財団から助成を受けた旨を明記すること。

10）成果の報告

研究集会の成果及び会計報告を集会終了後2ヶ月以内にノバルティス科学振興財団に報告するものとする。報告書作成方法等については、集会終了後にノバルティス科学振興財団事務局より連絡する。

なお、採択された場合は、申請者氏名、所属機関、研究集会名は報道機関、財団ホームページ、年報で公表されます。

11）応募先

日本神経化学会　研究助成金等候補者選考委員会

〒160－0016　東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館

財団法人　国際医学情報センター内

電話：03－5361－7107　FAX：03－5361－7091

E−mail：jsn@imic.or.jp

第47回（平成18年度） 東レ科学技術賞候補者推薦要領

候補者の対象：日本神経化学会が関与する分野で、下記のいずれかに該当するもの
(1)学術上の業績が顕著なもの
(2)学術上重要な発見をしたもの
(3)重要な発明をして、その効果が大きいもの
(4)技術上重要な問題を解決して、技術の進歩に大きく貢献したもの
年齢は問いません。

科学技術賞：1件につき、賞状、金メダルおよび賞金500万円（2件前後の予定）

推　薦　者：東レ科学振興会指定の学協会の代表者および東レ科学振興会の推薦委員（非公開）

候補者推薦件数：1学協会から2件以内および1推薦委員から1件以内

推薦手続き：所定の推薦書用紙に選考に必要な事項を正確に記載し、東レ科学振興会あて1部ご送付願います。
※なお、日本神経化学会より推薦をご希望の方は、9月1日（金）までに応募書類を日本神経化学会事務局まで研究助成金等候補者選考委員会宛でお送り下さい。

推薦締切期日：平成18年10月10日（火）必着

選 考 方 法：下記委員からなる選考委員会において選考し、評議員会において受賞者を決定します。
選考委員　　末松安晴（委員長）、浅島　誠、村橋俊一、永嶺謙忠、高柳邦夫、佐藤知正
成宮　周、新宮秀夫、清水孝雄
選考結果は平成19年2月下旬に推薦者（学協会の代表者および当会の推薦委員）に通知します。

科学技術賞の贈呈：平成19年3月の予定

学会からの推薦の場合の応募先：日本神経化学会　研究助成金等候補者選考委員会
〒160－0016　東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館
財団法人　国際医学情報センター内
電話：03－5361－7107　　FAX：03－5361－7091
E－mail：jsn@imic.or.jp

（注）a．候補者は、必ずしも日本神経化学会会員であることを要しません。
b．推薦を受けた候補者は、その年度および次の年度にわたって選考の対象としております。したがって平成17年度に推薦された候補者については、平成18年度候補者として再度推薦の必要はありません。ただし平成17年度の推薦以降において、追加すべき顕著な業績又は発表や受賞があり加筆が必要な場合は、再提出いただいても結構です。
c．受賞者は、原則として1件1人とします。特に複数であることを必要とするときはそれらの研究者の寄与が同等であることを示して下さい。ただし、この場合でも1件として取り扱います。
d．この科学技術賞は、所得税法（第9条第1項第13号ニ）の規定により非課税となっています。
e．推薦書の用紙は、下記ホームページからダウンロードできます。
財団法人　東レ科学振興会
http://www.toray.co.jp/tsf/index.html

第47回（平成18年度） 東レ科学技術研究助成候補者推薦要領

候補者の対象：日本神経化学会が関与する分野で国内の研究機関において自らのアイディアで萌芽的研究に従事しており、今後の研究の成果が科学技術の進歩、発展に貢献するところが大きいと考えられる若手研究者（原則として推薦時45才以下）。従来の研究の多くが海外で行われていても差し支えありません。

研究助成金：総額1億3千万円。1件3千万円程度まで10件程度とします。

推　薦　者：東レ科学振興会指定の学協会の代表者および東レ科学振興会の推薦委員（非公開）

候補者推薦件数：1学協会から2件以内および1推薦委員から1件以内

推薦手続き：所定の推薦書用紙に、選考に必要な事項を正確に記載し、東レ科学振興会あて1部ご送付願います。

※なお、日本神経化学会より推薦をご希望の方は、9月1日（金）までに応募書類を日本神経化学会事務局まで研究助成金等候補者選考委員会宛でお送り下さい。

推薦締切期日：平成18年10月10日（火）必着

選考方法：下記委員からなる選考委員会において、提出された書類により一次選考を行い、さらに面接による二次選考を経て、評議員会において決定します。
なお、二次選考対象の助成候補者の方は、平成18年12月下旬に面接をさせていただきます。
選考委員　末松安晴（委員長）、浅島　誠、村橋俊一、永嶺謙忠、高柳邦夫、佐藤知正
成宮　周、新宮秀夫、清水孝雄
選考結果は平成19年2月下旬に推薦者(学協会の代表者および東レ科学振興会の推薦委員)に通知します。

研究助成金の贈呈：平成19年3月の予定

学会からの推薦の場合の応募先：日本神経化学会　研究助成金等候補者選考委員会
〒160－0016　東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館
財団法人　国際医学情報センター内
電話：03－5361－7107　　FAX：03－5361－7091
E－mail：jsn@imic.or.jp

（注）a．候補者は、必ずしも日本神経化学会会員であることを要しません。
b．東レ科学振興会では専門分野の異なる選考委員全員が選考に関与します。したがって、日本神経化学会内での選考過程で用いられた推薦書の内容が異なる分野の研究者にわかりにくいと感じられる場合は、候補者が、被推薦決定後に日本神経化学会代表者の了解を得て、推薦書の表現を手直しされても結構です。
c．この研究助成は、研究目的を達成するために有効に使用されるものであれば、どのような使途で申請されても結構です。ただし、助成金受領決定後、その使途を変更される場合は、事前に、当会の承諾を得ていただきます。
助成研究の期間は、特別の事情がない限り助成金受領決定の次年度から3年以内とします。
d．助成金の受領者は、研究終了時まで毎年「助成研究年次報告書」を、また研究終了時に、「助成研究終了報告書」を提出していただきます。
e．この助成金は、所得税法（第9条第1項第13号ニ）の規定により非課税となっています。
f．推薦書の用紙は、下記ホームページからダウンロードできます。
財団法人　東レ科学振興会
http://www.toray.so.jp/tsf/index.html

2007年度　女性科学者に明るい未来をの会　「猿橋賞」受賞候補者募集

1．本賞は自然科学の分野で、顕著な研究業績を収めた女性科学者（ただし、下記の推薦締切日で50才未満）に贈呈します。
2．本賞は賞状とし、副賞として賞金（30万円）を添えます。
3．本賞の贈呈は、1年1件（1名）です。
4．所定の用紙に受賞候補者の推薦対象となる研究題目、推薦理由（800字程度）、略歴、推薦者（個人・団体）、及び主な業績リストを記入して、主な論文別刷10編程度（2部ずつ、コピーも可）を添え、7．の送付先までお送り下さい。推薦書類はhttp://www.saruhashi.net/からもダウンロードできます。
5．締切は2006年11月30日（必着）です。
6．第27回の贈呈式は、2007年5月、東京において行う予定です。
7．推薦書類送付先：
〒168－0071
杉並区高井戸西3－6－26　古在由秀方
女性科学者に明るい未来をの会
（封筒には、「猿橋賞推薦書類」と明記して下さい。書類は、猿橋賞選考のために選考委員会などで

用いられます。書類は返却いたしませんのでご了承下さい）
なお、この件についての問い合わせは、下記に電子メールでお願いいたします。
Saruhashi 2006 @saruhashi. net
※日本神経化学会より推薦をご希望の方は、選考の上推薦いたしますので、10月30日（月）までに下記の住所へ申請書類をお送り下さい。
〒160－0016
東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館
財団法人　国際医学情報センター内
日本神経化学会　研究助成金等候補者選考委員会　宛

【　セミナー・講習会　】

千里ライフサイエンス技術講習会　第45回

「新世代DNAチップが実現する新たな挑戦」
日　　時：平成18年9月12日（火）9：00～17：00
場　　所：千里ライフサイエンスセンタービル6階　千里ルーム
着 眼 点：マイクロアレイが遺伝子発現解析ツールとして使われる一方、データ解析に悩みを抱く研究者が多いのも実状です。そこで、データ解析に絞った技術講習会を企画致しました。DNAチップ（マイクロ）アレイのプラットフォームを問わず、実験デザイン、発現パターンの解析方法や生物学的な解釈まで、データ解析の基礎的な内容について、原理からデータ解析にいたるまで、実戦的な技術の伝授を目指します。また新しい動きである選抜アレイとそれを用いたRNA診断の可能性も解説します。
コーディネーター：野島　博　大阪大学微生物病研究所　分子遺伝研究分野　教授
プログラム：○技術解説：新世代DNA　チップを使って何が出来るか？　原理とデータ解析の実際
○実習1：基礎から学ぶマイクロアレイデータ解析
○実習2：GeneChipタイリングアレイ実験のデータ解析
定　　員：30名
参 加 費：5,000円
申し込み要領：1．氏名、勤務先、〒所在地、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたはE－mailで下記宛お申し込み下さい。
2．事務局より受付の通知を返送いたしますので、通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。
3．入金を確認後、通常1週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。
申 込 先：（財）千里ライフサイエンス振興財団　G45係
〒560－0082
大阪府豊中市新千里東町1－4－2
千里ライフサイエンスセンタービル8階
TEL：06－6873－2001、FAX：06－6873－2002
E－mail：tnb－lsf@senri－lc.co.jp

千里ライフサイエンスセミナー

ブレインサイエンスシリーズ第19回
「『社会行動を司る脳の分子とエピジェネティクス』－新しい人間科学をめざして」

日　　時：平成18年10月24日（火）　10：00～17：00
場　　所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール
着 眼 点：複雑化する現代社会においては人は環境に対して様々な適応を強いられており、遺伝的要素以上に環境要因が人間の行動の基盤となっている可能性がある。
しかしながら行動、とりわけ高度な社会行動に関与する分子的背景は必ずしも解析が進んでいるとはいえない。
この機構は鬱、双極性障害、統合失調症、自閉症などの行動的問題点と深く関連する可能性がある。
今回はこうした社会行動関連分子とその発現について取り上げる。
コーディネーター：大阪大学大学院医学系研究科　遠山正彌
奈良先端科学技術大学院大学　塩坂貞夫
プログラム：1．遺伝子改変マウスの網羅的行動解析を起点とした精神疾患の研究
京都大学医学研究科先端領域融合医学研究機構　宮川剛
2．脳由来神経栄養因子BDNFの機能的SNPsと精神疾患発症の関係
産業技術総合研究所関西センター　小島正己
3．気分障害におけるグルココルチコイドと脳由来神経栄養因子の役割
国立精神・神経センター神経研究所　功刀浩
4．統合失調症発症における分子メカニズム解明
大阪大学大学院医学系研究科　松崎伸介
5．双極性障害におけるミトコンドリア・小胞体機能障害
理化学研究所脳科学総合研究センター　加藤忠史
6．神経系細胞の分化制御とエピジェネティクス
奈良先端科学技術大学院大学　中島欽一
7．精神発達障害におけるエピジェネティクス
山梨大学大学院医学工学総合研究部　久保田健夫
定　　員：300名
参 加 費：会員（大学・官公庁職員、当財団の賛助会員）3，000円
非会員　5，000円、学生　1，000円
申し込み要領：1．氏名、勤務先、〒所在地、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたはE－mailで下記宛お申し込み下さい。
2．事務局より受付の通知を返送いたしますので、通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。
3．入金を確認後、通常2週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。
申 込 先：(財）千里ライフサイエンス振興財団　ブレインサイエンス係
〒560－0082
大阪府豊中市新千里東町1－4－2
千里ライフサイエンスセンタービル8階
TEL　06－6873－2001　　FAX　06－6873－2002
E－mail　tkd－lsf@senri－lc.co.jp

千里ライフサイエンスセミナー

「ケミカルバイオロジーが拓く21世紀の創薬研究」

日　　時：平成18年9月29日（金）10：00～17：00
場　　所：千里ライフサイエンスセンタービル5階ライフホール
主　　催：財団法人千里ライフサイエンス振興財団
協　　賛：株式会社千里ライフサイエンスセンター
着 眼 点：ケミカルバイオロジーは化学と生命科学の融合によるポストゲノム時代の新しい研究領域で、ゲノム科学などと同様に広く生命科学の基盤となる可能性を有している。また、ケミカルバイオロジーは有機化合物を基礎として生命科学研究を行なうことから、治療薬や診断薬など有用な化合物開発に直結する産業政策上の重要領域であるともいえる。それゆえ、米国ではバイオインフォマティクスや構造生物学などとともにNIHの将来戦略5本柱の1つとして推進され、ケミカルゲノミスセンター（NIHCG）を中心にケミカルゲノミスプロジェクトが2004年より開始された。ヨーロッパや中国でも化合物バンクやケミカルゲノミスセンターが設立され、ケミカルバイオロジーに関する研究基盤の整備が急速に進められている。今回の千里ライフサイエンスセミナーが契機となり、ケミカルバイオロジー研究の輪が、日本でも拡大していくことを願って止まない。
コーディネーター：東京医科歯科大学大学院　疾患生命科学研究部　萩原　正敏
プログラム：

第一部：分子プローブによる生命情報の解析

1．生物現象を可視化するセンサー分子開発によるケミカルバイオロジー展開
　大阪大学大学院工学研究科　生命先端工学専攻　教授　菊地　和也

2．生体内分子科学の推進のための新しい化学
　岐阜大学大学院医学系研究科　生命機能分子設計部門　教授　鈴木　正昭

第二部：分子プローブによる生命情報の制御

3．情報から制御へ
　京都大学大学院薬学研究科　薬品有機製造学　教授　藤井　信孝

4．遺伝子発現と細胞分化のケミカルバイオロジー
　京都大学　化学研究所　生体機能化学研究系　教授　上杉　志成

第三部：分子プローブから創薬への展開

5．低分子によるリピートDNA配列の認識
　大阪大学　産業科学研究所機能分子科学部門　教授　中谷　和彦

6．mRNAプロセシングを標的とする新しい抗ウイルス薬
　東京医科歯科大学大学院　疾患生命科学研究部　教授　萩原　正敏

参加費（講演要旨集含む）：3,000円（会員：大学・官公庁職員、財団の賛助会員）
　　：5,000円（非会員）
　　：1,000円（学生）
定　　員：300名
申込方法：氏名、〒所在地、勤務先、所属、電話およびFAX番号を明記の上、郵便、FAXまたは電子メールで下記宛にお申込下さい。受付の通知を返送いたしますので、通知書に記載した振込先口座に参加費をお振込み下さい。入金を確認後、領収書兼参加証を送付いたします。
申 込 先：（財）千里ライフサイエンス振興財団セミナー（W2）係
〒560－0082　大阪府豊中市新千里東町1－4－2千里ライフサイエンスセンタービル8F
TEL：06－6873－2001　　FAX：06－6873－2002
E－mail：dnp－lsf@senri－lc.co.jp
（注：lsfは「エルエスエフ」、lcは「エルシー」）

Lilly



患者さんひとりひとりの治療ゴールへ

抗精神病薬
劇薬／指定医薬品／処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ジプレキサ®
オランザピン製剤
ZYPREXA®〈OLANZAPINE〉

錠 2.5mg
錠 5mg
錠 10mg
細粒 1%
ザイディス®錠 5mg
ザイディス®錠 10mg

薬価基準収載

Zyprexa®、ジプレキサ®はEli Lilly and Companyの登録商標です。

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては、添付文書をご参照ください。

●統合失調症に関する医療関係者向けサイト www.zyprexa.jp
●統合失調症に関する一般の方向けサイト www.schizophrenia.co.jp

製造販売元〈資料請求先〉
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers
リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
www.lillyanswers.jp

医療関係者向け 0120-360-605※1
受付時間：月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1 通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます。
※2 祝祭日及び当社休日を除きます。

ZYP-A030（R0）
2005年11月作成

ABILIFY®



抗精神病薬

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品*
*注意—医師等の処方せんにより使用すること

新発売 エビリファイ® 錠3mg 錠6mg 散1%

ABILIFY® 〈アリピプラゾール製剤〉 薬価基準収載

◇効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター
〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2 大塚製薬神田第2ビル

('06.6作成)



選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）　薬価基準収載

SSRI

DEPROMEL®

指定医薬品・処方せん医薬品注）

デプロメール®錠 25 50

DEPROMEL® TABLETS 25 50

マレイン酸フルボキサミン／Fluvoxamine Maleate

注）注意一医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等、詳細は添付文書をご参照ください。

製造販売元［資料請求先］
Meiji
明治製菓株式会社
〒104-8002東京都中央区京橋2-4-16
http://www.meiji.co.jp/medical/

作成：2006.3

KURABO

研究専用

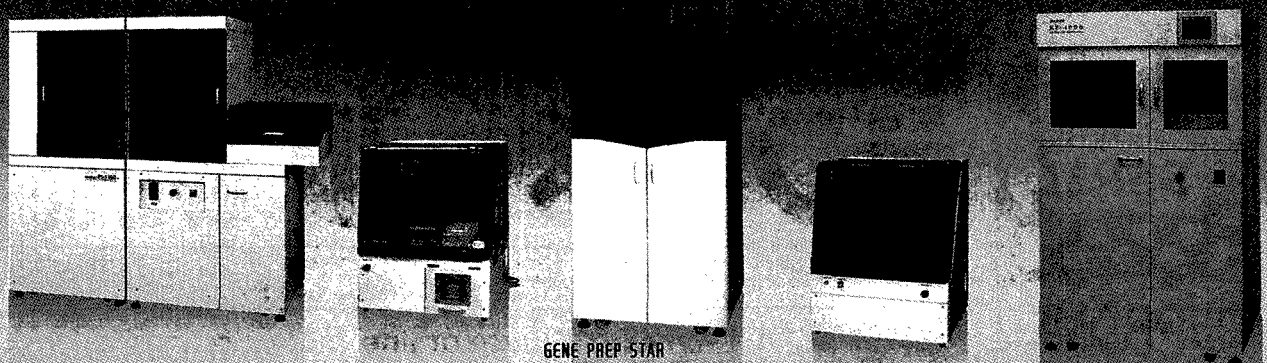
クラボウ発!

核酸自動分離装置シリーズ

NEW LINE UP

核酸分離自動化のリーディングカンパニー
クラボウがお届けする製品群
研究者の多彩なニーズにお応えします。

NEW



PI-1200

96ウェルプレート対応
ハイスループットモデル
■対応プロトコール
●血液 他

NA-24/NA-24T

RNA対応・卓上モデル
■対応プロトコール
●プラスミド ●動物組織
●トランスフェクション
対応プラスミド*
*NA-24Tのみ

GENE PREP STAR

PI-80X

高性能・マルチモデル
オプションの選択で多彩な
ニーズに対応
■対応プロトコール
●プラスミド ●植物
●動物組織 他

PI-24

パーソナル・卓上モデル
■対応プロトコール
●プラスミド ●植物

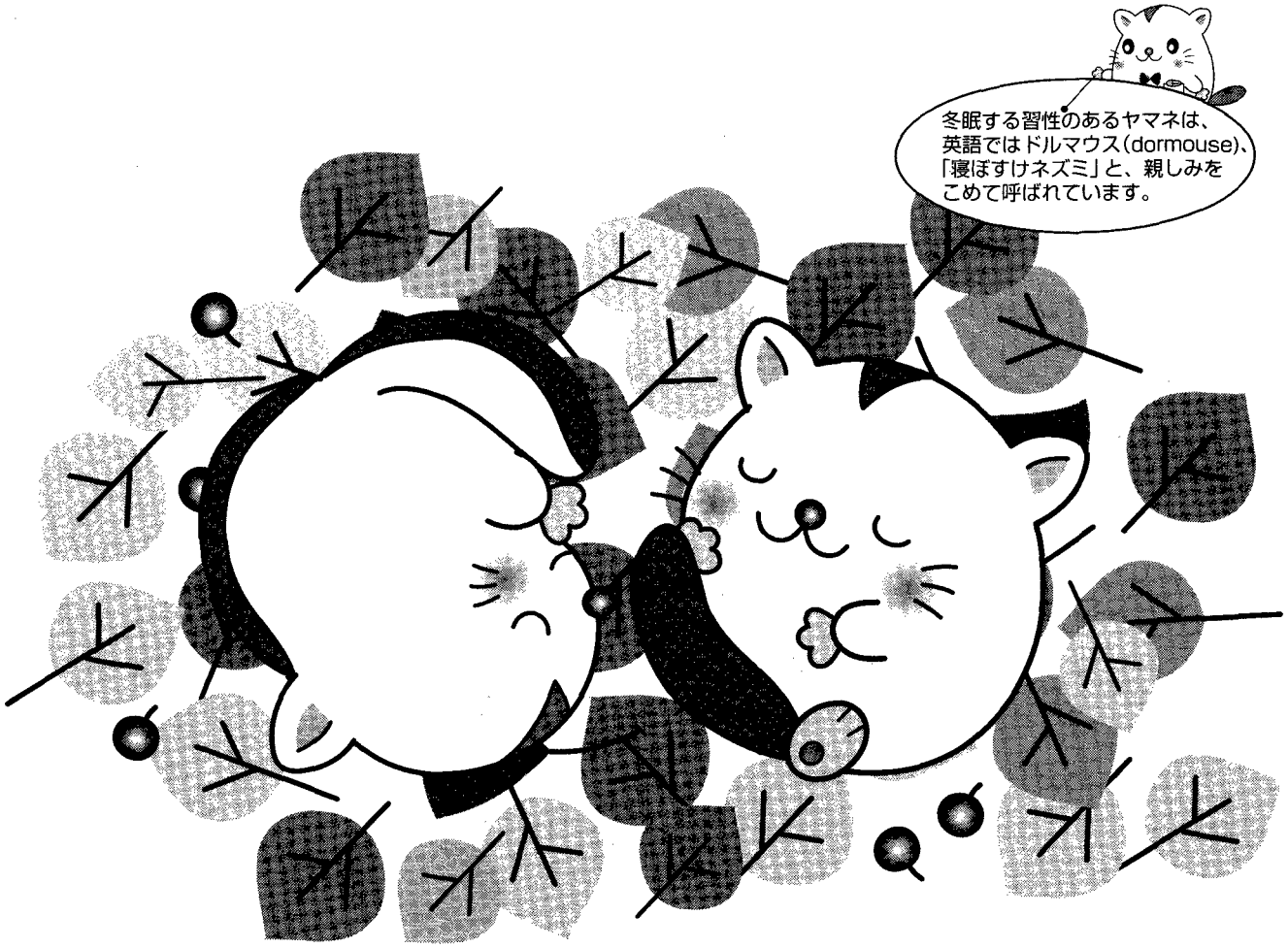
KF-4000

多量血液対応モデル
■対応プロトコール
●プラスミド ●動物組織
●血液(QIAGEN社提携)
●培養細胞

詳細につきましては、弊社まで お問い合わせください。

クラボウ
バイオメディカル部

大阪本社：〒541-8581 大阪市中央区久太郎町2-4-31 TEL.06-6266-5010 FAX.06-6266-5011
東京支社：〒103-0023 東京都中央区日本橋本町2-7-1 NOF日本橋本町ビル TEL.03-3639-7077 FAX.03-3639-6998
テクニカルサポート：〒572-0823 大阪府寝屋川市下木田町14-5 クラボウ寝屋川テクノセンター3F TEL.072-820-3079 FAX.072-820-3095
http://www.bio.kurabo.co.jp E-mail;qa@ad.kurabo.co.jp



睡眠障害改善剤

ドラール®錠15・20

クアゼパム錠 向精神薬、習慣性医薬品[注1)]、指定医薬品、処方せん医薬品[注2)]

DORAL® TABLETS

薬価基準収載

注1）注意ー習慣性あり
注2）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

※〈禁忌〉〈原則禁忌〉〈効能・効果〉〈用法・用量〉〈使用上の注意〉等の詳細については、
製品添付文書をご参照ください。

発売
三菱ウェルファーマ株式会社
大阪市中央区平野町2-6-9

プロモーション提携
吉富薬品株式会社
大阪市中央区淡路町2-5-6
http://www.yoshitomi.jp/

製造販売元
久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町408

製造
エスエス製薬株式会社
東京都中央区日本橋浜町2-12-4

DR-(A4) 2005年11月作成

DAINIPPON SUMITOMO PHARMA

抗精神病剤 ―――― 薬価基準収載

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ルーラン®錠4 8

Lullan®〈塩酸ペロスピロン 水和物錠〉

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご覧下さい。

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

提携
吉富薬品株式会社
〒541-0047 大阪市中央区淡路町2-5-6

抗精神病剤 ―――― 薬価基準収載

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

セレネース® 錠0.75mg／錠1mg／錠1.5mg／錠3mg 細粒1%／内服液0.2%／注5mg

Serenace®〈ハロペリドール製剤〉

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご覧下さい。

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

持効性抗精神病剤 ―――― 薬価基準収載

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

ハロマンス® 注50mg／注100mg

HALOMONTH®〈デカン酸ハロペリドール注射液〉

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご覧下さい。

発売元
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

製造販売元
ヤンセン ファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

セロトニン作動性抗不安薬 ―――― 薬価基準収載

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

セディール®錠5 10

Sediel®〈クエン酸タンドスピロン錠〉

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご覧下さい。

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

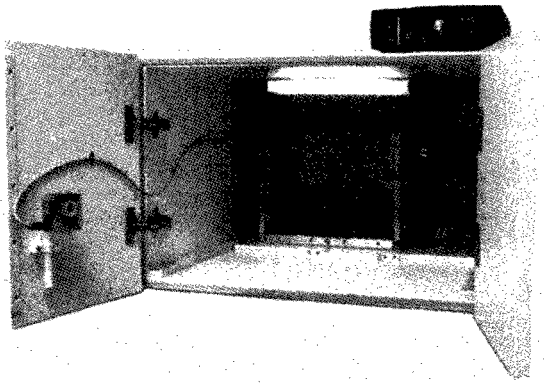
（資料請求先）
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

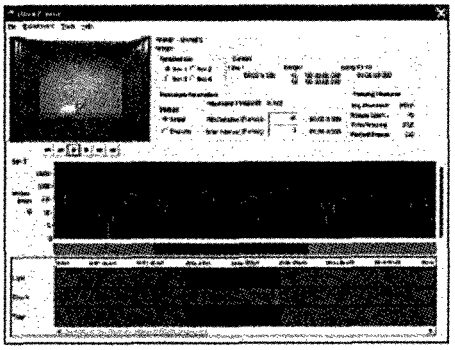
〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり相談室
0120-03-4389
受付時間／月～金9:00～17:30(祝、祭日除く)
http://med.ds-pharma.co.jp/

2005年11月作成

FEAR CONDITIONING VIDED TRACKING SYSTEM

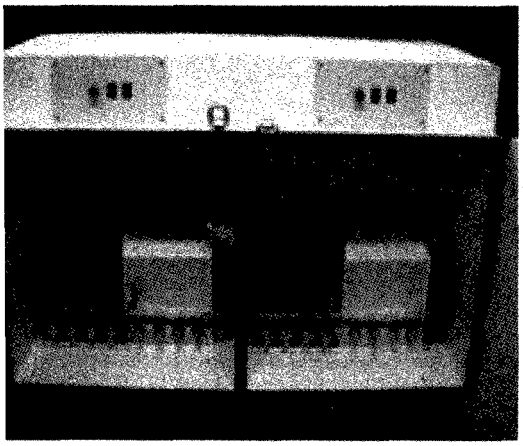
ラット用 (VFC-RS) ・マウス用 (VFC-MS)





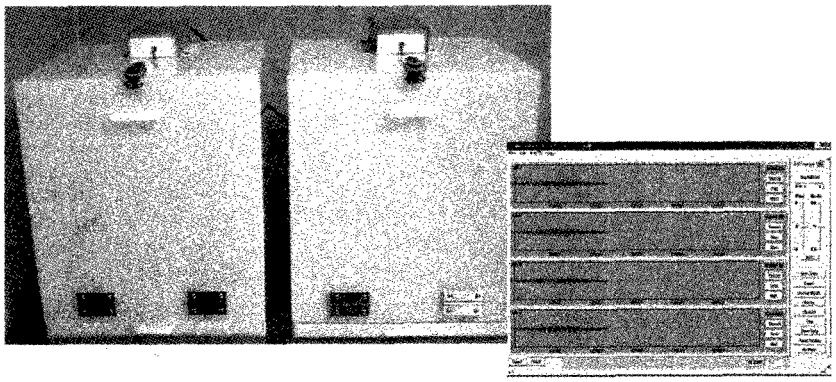
薬物依存ＣＰＰ実験装置

ット用(PP01) ・マウス用(PP02)



テールサスペンション実験装置

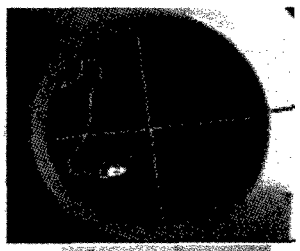
ラット用・マウス用, MAX 8CH PART11対応

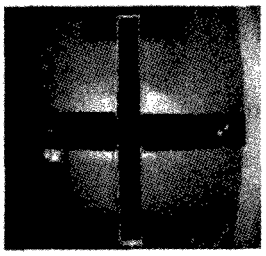


行動科学実験装置

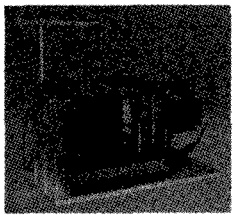
◆各種の学習実験／行動実験装置を御用意できます(サル・ネコ・ラット・マウス 他)

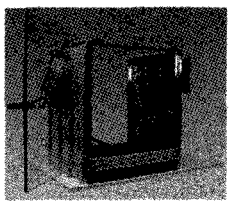






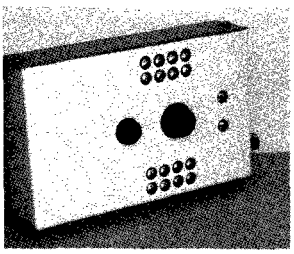






自発運動・行動画像を同時に収録

IDC－W01(カラーカメラ付運動量センサー)

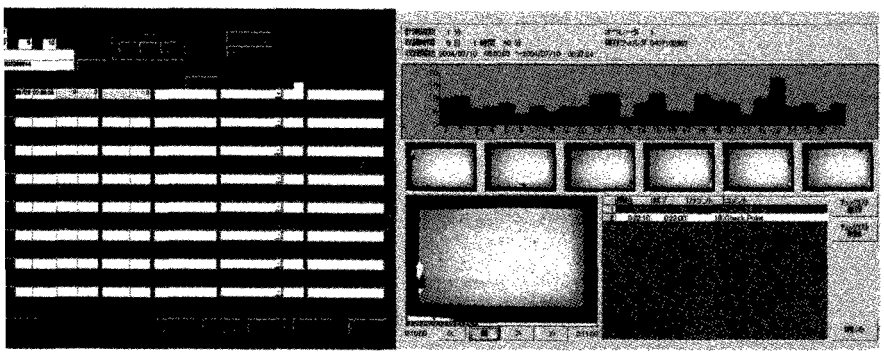


- 動物の運動量と運動画像が、昼夜を問わず、同時に８ｃｈ計測できます
- 運動画像データはインターバル単位で選択し、選択範囲内を６分割の静止画像表示と動画表示ができます

【行動画像と運動量を記録・再生】

\RT11対応

ソフトウェア・メイン画面】



NSi 株式会社 NeuroScience・idea.Co.,Ltd.
ニューロサイエンス・イデア

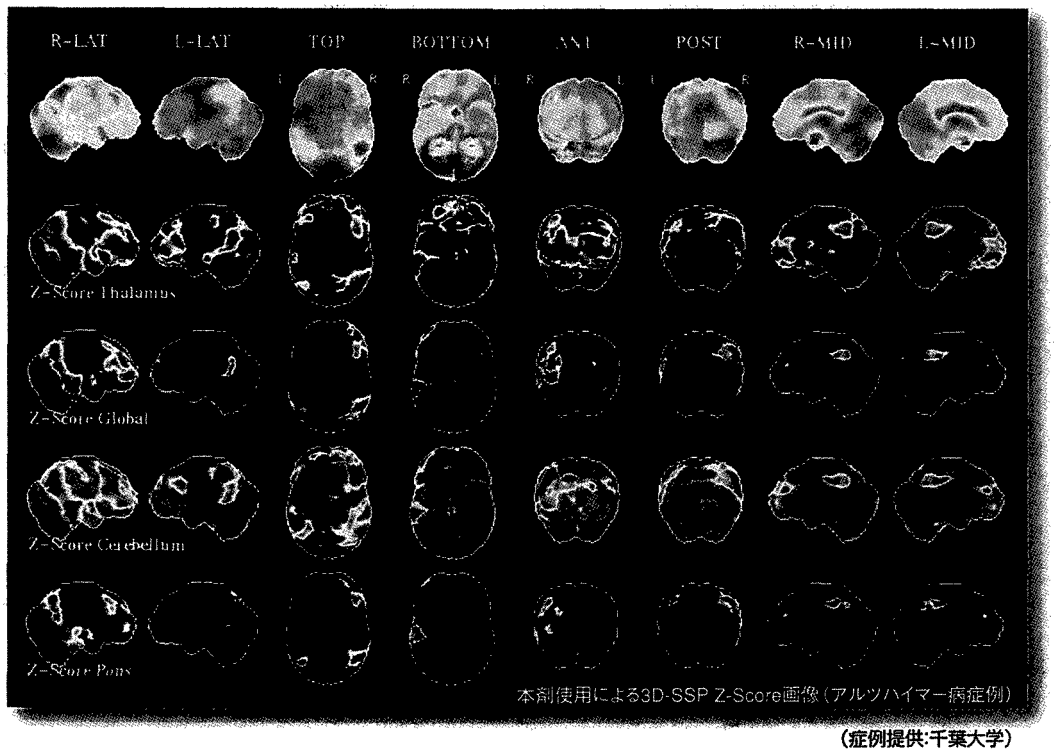
>E-mail: info@neuro-s.com ◇URL: http://neuro-s.com

本　社 ■ 大阪市淀川区西中島 6－7－8 大昭ビル 3階
TEL：06(6307)7311 e-mail：info@neuro-s.com

支　店 ■ 名古屋市中川区草平町1-39-1ｱｸﾃｨﾌﾞ河清C棟
TEL：052(355)5388 e-mail：nsi@neuro-s.com

nihon medi+physics

脳血流の変化をとらえる



（症例提供:千葉大学）

放射性医薬品・局所脳血流診断薬　　薬価基準収載

指定医薬品
処方せん医薬品注)

パーヒューザミン®注

放射性医薬品基準塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン（^{123}I）注射液

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

効能又は効果

局所脳血流シンチグラフィ

用法及び用量

通常、成人には本剤37～222MBqを静脈内に注射し、投与後15～30分後より被検部にガンマカメラ等の検出部を向け撮像もしくはデータを収録し、脳血流シンチグラムを得る。必要に応じて局所脳血流量を求める。

投与量は、年齢、体重により適宜増減する。

使用上の注意

1. **重要な基本的注意**：診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。
2. **副作用**：臨床試験及び使用成績調査(全11558例)において副作用が認められた例はなかった(再審査終了時)。

その他の副作用

	頻度不明※
過敏症	発疹、紅斑状皮疹、小丘疹、注射部発赤、かゆみ
消化器	嘔気
循環器	血圧低下、胸痛
精神神経系	痙攣

※自発報告につき頻度不明

3. **高齢者への投与**：一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
4. **妊婦、産婦、授乳婦等への投与**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
5. **小児等への投与**：小児等に対する安全性は確立していない（現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない）。
6. **適用上の注意**：本剤を投与するにあたっては、放射性ヨウ素が甲状腺に摂取されることを防止するため、投与前から試験後も数日無機ヨウ素1日20mg以上を投与し、甲状腺ヨウ素摂取能を抑制しておくことが望ましい。

   また、膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させること。
7. **その他の注意**：(社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれに血管迷走神経反応(動悸、嘔気)、アレルギー反応（発赤など）があらわれることがあると報告されている。

包装

111MBq、148MBq、167MBq、185MBq、222MBq

詳しくは添付文書をご参照ください。

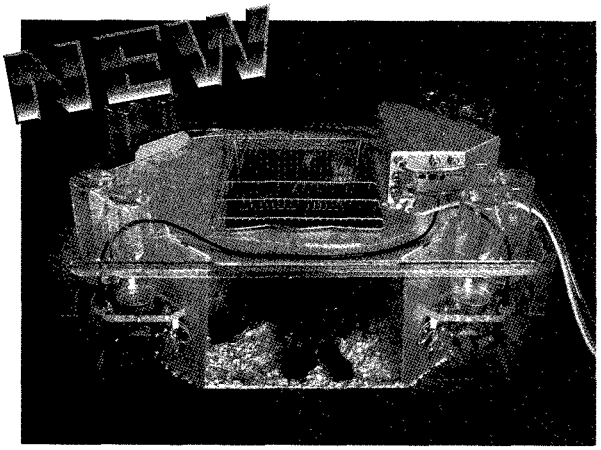
資料請求先　日本メジフィジックス株式会社
〒662-0918 兵庫県西宮市六湛寺町9番8号 http://www.nmp.co.jp/
製品に関するお問い合わせ先 0120-076941

®：登録商標

2005年7月改訂

行動科学研究・神経科学研究機器のフルサポートに挑戦します。

集団型 全自動行動・記憶学習測定システム



NewBehavior

【新製品】*Intellicage*™

Automated behavioral and cognitive screening of individual mice in social groups.

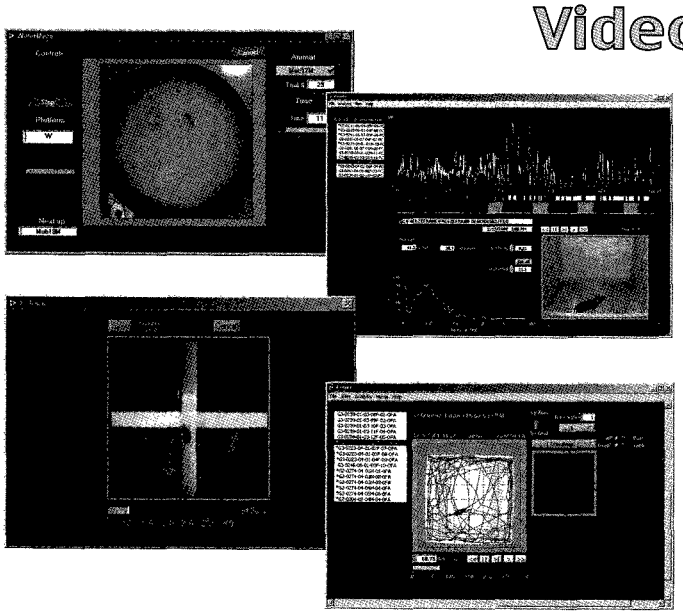
自然環境下でのホームケージで飼育される最大16匹のマウスの行動、記憶学習行動、空間認知などを全自動測定、解析することができます。また、ケージの増設で最大128匹の同時測定が可能となります。実験動物にやさしい認識チップは、長期の観察が行え、用意された様々な実験制御・データ解析プログラムで行動科学研究を初めて行う研究者にも簡単に行動・学習記憶行動などを判定・評価することができる画期的な装置です。

遺伝子改変マウスの行動測定、記憶学習実験、弁別学習実験、空間認知実験、またソーシャルビヘイビアの研究にも最適。

Compact and economic screening for systemic drug effects
12-16 mice simultaneously tested in their home cage.
Automatic recording of a wide range of behavioral abilities.

最新 ビデオトラッキング システム・行動解析装置

Video Tracking System



■この一台で全ての行動解析・記憶学習解析・空間認知解析・鬱／不安評価が行えます。
■簡単・迅速な操作を保証します。
■動物の毛色を選ばず、幅広い測定環境への対応が可能となりました。
■カメラ、迷路の位置設定が簡単に行えます。
■便利なデータ管理機能が充実しています。
■高度な行動解析能力が開発されました。
※動物の鼻から尾根部までの長さも測定。
※体長の伸縮から、ストレッチ状態を抽出。
■この一台の装置で、同時4ch測定が可能です。
※1カメラ4ch測定、または4カメラ4ch測定。

【主な用途】
●モーリス水迷路　●八方向放射状迷路
●高架式十字迷路　●恐怖条件付け
●テールサスペンション　●強制水泳
●明暗実験ー CPP　●新奇形態認知
●ソーシャルインタラプション　など

http://www.neuro-s.co.jp
NEUROSCIENCE, INC.®
株式会社 ニューロサイエンス
本　　社■〒110-0016　東京都台東区台東3-16-5　sales@neuro-s.co.jp
TEL. 03-5688-1061　FAX. 03-5688-1065
大阪営業所■〒532-0011　大阪府大阪市淀川区西中島7-1-26 オリエンタル新大阪ビル
TEL. 06-6306-1212　FAX. 06-6306-1030



※パキシルは世界70カ国以上で承認され、うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、全般性不安障害、外傷後ストレス障害、月経前不快気分障害の適応を有しており、2000例以上の研究報告があり、有効性と安全性に関する豊富なエビデンスの蓄積がある。
1)社内資料 2)PubMedデータベースより(2005年3月)

警告

海外で実施した7～18歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照試験において有効性が確認できなかったとの報告、また、自殺に関するリスクが増加するとの報告もあるので、本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。(「効能・効果に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止後2週間以内の患者(「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照) 3.チオリダジンを投与中の患者(「相互作用」の項参照) 4.ピモジドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

■効能・効果

うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害

効能・効果に関連する使用上の注意 抗うつ剤の投与により、18歳未満の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、抗うつ剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。(「警告」及び「小児等への投与」の項参照)

■用法・用量

うつ病・うつ状態:通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして20～40mgを経口投与する。投与は1回10～20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日40mgを超えない範囲で適宜増減する。**パニック障害:**通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして30mgを経口投与する。投与は1回10mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日30mgを超えない範囲で適宜増減する。**強迫性障害:**通常、成人には1日1回夕食後、パロキセチンとして40mgを経口投与する。投与は1回20mgより開始し、原則として1週ごとに10mg/日ずつ増量する。なお、症状により1日50mgを超えない範囲で適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。なお、肝障害及び高度の腎障害のある患者では、血中濃度が上昇することがあるので特に注意すること。(「薬物動態」の項参照)

■使用上の注意

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)躁病の既往歴のある患者[躁転があらわれることがある。] (2)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。] (3)てんかんの既往歴のある患者[てんかん発作があらわれることがある。] (4)緑内障のある患者[散瞳があらわれることがある。] (5)抗精神病剤を投与中の患者[悪性症候群があらわれるおそれがある。](「相互作用」の項参照) (6)高齢者(「高齢者への投与」の項参照) (7)出血の危険性を高める薬剤を併用している患者、出血傾向又は出血性素因のある患者[皮膚及び粘膜出血(胃腸出血等)が報告されている。](「相互作用」の項参照)

2.重要な基本的注意

(1)眠気、めまい等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。これらの症状は治療開始早期に多くみられている。 (2)うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行なうこと。また、うつ病・うつ状態以外で本剤の適応となる精神疾患においても自殺企図のおそれがあり、さらにうつ病・うつ状態を伴う場合もあるので、このような患者にも注意深く観察しながら投与すること。 (3)若年成人(特に大うつ病性障害患者)において、本剤投与中に自殺行動(自殺既遂、自殺企図)のリスクが高くなる可能性が報告されているため、これらの患者に投与する場合には注意深く観察すること。(「その他の注意」の項参照) (4)自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。 (5)家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (6)大うつ病エピソードは、双極性障害の初発症状である可能性があり、抗うつ剤単独で治療した場合、躁転や病相の不安定化を招くことが一般的に知られている。従って、双極性障害を適切に鑑別すること。 (7)投与中止(特に突然の中止)又は減量により、めまい、知覚障害(錯感覚、電気ショック様感覚、耳鳴等)、睡眠障害(悪夢を含む)、不安、焦燥、興奮、嘔気、振戦、錯乱、発汗、頭痛、下痢等があらわれることがある。症状の多くは投与中止後数日以内にあらわれ、軽症から中等症であり、2週間程で軽快するが、患者によっては重症であったり、また、回復までに2、3ヶ月以上かかる場合もある。これまでに得られた情報からはこれらの症状は薬物依存によるものではないと考えられている。本剤の減量又は投与中止に際しては、以下の点に注意すること。1)突然の投与中止を避けること。投与を中止する際は、患者の状態を見ながら数週間又は数ヶ月かけて徐々に減量すること。2)減量又は投与中止後に耐えられない症状が発現した場合には、減量又は中止前の用量にて投与を再開し、より緩やかに減量することを検討すること。3)患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。また、飲み忘れにより上記のめまい、知覚障害等の症状が発現することがあるため、患者に必ず指示されたとおりに服用するよう指導すること。 (8)本剤を投与された婦人が出産した新生児では先天異常のリスクが増加するとの報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外には投与しないこと(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)。

3.相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2D6で代謝される。また、CYP2D6の阻害作用をもつ。

(1)**併用禁忌**(併用しないこと)

MAO阻害剤:塩酸セレギリン、エフピー/**チオリダジン:**メレリル/**ピモジド:**オーラップ

(2)**併用注意**(併用に注意すること)

セロトニン作用薬:炭酸リチウム、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、トリプタン系薬剤(スマトリプタン等)、セロトニン前駆物質(L-トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン等)含有製剤又は食品等、トラマドール、リネゾリド、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等/**フェノチアジン系抗精神病剤:**ペルフェナジン/**リスペリドン/三環系抗うつ剤:**塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、塩酸イミプラミン/**抗不整脈剤:**塩酸プロパフェノン、酢酸フレカイニド/**β-遮断剤:**マレイン酸チモロール、酒石酸メトプロロール/キニジン、シメチジン/フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン/ホスアンプレナビルとリトナビルの併用時/ワルファリン/ジゴキシン/**止血・血液凝固を阻害する薬剤:**非ステロイド性抗炎症剤、アスピリン、ワルファリン等/**出血症状の報告のある薬剤:**フェノチアジン系抗精神病剤、非定型抗精神病剤、三環系抗うつ剤等/アルコール(飲酒)

4.副作用

うつ病・うつ状態患者、パニック障害患者及び強迫性障害患者を対象とした本邦での臨床試験において、総症例867例中516例(59.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気130例(15.0%)、傾眠117例(13.5%)、口渇72例(8.3%)、めまい50例(5.8%)、便秘49例(5.7%)、頭痛48例(5.5%)、食欲不振45例(5.2%)であった(承認時)。使用成績調査3223例中、501例(15.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔気158例(4.9%)、傾眠119例(3.7%)、食欲不振42例(1.3%)、めまい41例(1.3%)であった(第8回安全性定期報告時)。

(1)**重大な副作用** 1)**セロトニン症候群**(1%未満):不安、焦燥、興奮、錯乱、幻覚、反射亢進、ミオクローヌス、発汗、戦慄、頻脈、振戦等があらわれるおそれがある。セロトニン作用薬との併用時に発現する可能性が高くなるため、特に注意すること(「相互作用」の項参照)。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。2)**悪性症候群**(1%未満):無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合がある。抗精神病剤との併用時にあらわれることが多いため、特に注意すること。異常が認められた場合には、抗精神病剤及び本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発現時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。3)**錯乱、幻覚、せん妄、痙攣**(1%未満):錯乱、幻覚、せん妄、痙攣があらわれることがある。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止する等適切な処置を行うこと。4)**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**(SIADH)(頻度不明[注1),3)]):主に高齢者において、低ナトリウム血症、痙攣等があらわれることが報告されている。異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。5)**重篤な肝機能障害**(頻度不明[注1),3)]):肝不全、肝壊死、肝炎、黄疸等があらわれることがある。必要に応じて肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

注1)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注3)海外での頻度:0.01%未満

● その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) 薬価基準収載

パキシル® 錠20mg 錠10mg

Paxil® 塩酸パロキセチン水和物

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品[注]
注)注意-医師等の処方せんにより使用すること。

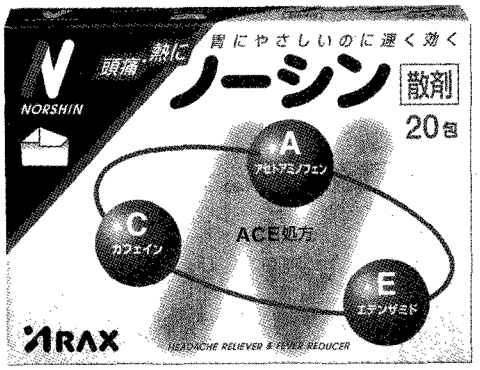
製造販売元・資料請求先
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル
http://glaxosmithkline.co.jp
http://paxil.jp

プロモーション提携
吉富薬品株式会社
大阪市中央区淡路町2-5-6

'06.06



ひとりひとりに もっとやさしく
ARAX
アラクス



頭痛・熱に
ノーシン

胃にやさしいのに速く効く　医薬品

○小粒でのみやすい錠剤もあります。

この医薬品の「使用上の注意」をよく読んでお使いください。
特にアレルギー体質の方は服用前に医師や薬剤師等にご相談ください。

ライフサイエンスの研究を支え
全世界の商品を速くお手元に

取扱商品		取扱商品
一般試薬		バイオ関連機器
特殊試薬		各種分析機器
組織培養用試薬		組織培養用機器
遺伝子関連試薬		汎用機材
抗体・抗血清		各種消耗品
分析用試薬		研究設備機器

RIKAKEN CO., LTD.
理科研株式会社
本社　名古屋市守山区元郷二丁目107番地　〒463-8528
TEL(052)798-6151　FAX(052)798-6157
http://www.rikaken.co.jp

東京支店	TEL(03)3815-8951	FAX(03)3818-0889
つくば営業所	TEL(029)839-1251	FAX(029)839-1255
柏営業所	TEL(04)7135-6651	FAX(04)7135-6751
神奈川営業所	TEL(045)989-6551	FAX(045)989-6701
鶴見営業所	TEL(045)500-4551	FAX(045)500-4571
静岡営業所	TEL(055)980-1101	FAX(055)980-1105
岐阜営業所	TEL(058)240-0721	FAX(058)240-1082
津営業所	TEL(059)224-6661	FAX(059)224-6671
四日市営業所	TEL(0593)26-0231	FAX(0593)26-3577

生活習慣病治療薬ラインナップ

血管拡張性β1遮断薬

セレクトール®錠 100mg 200mg

Selectol

薬価基準収載

塩酸セリプロロール製剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

経口糖尿病用剤

グリコラン®錠

Glycoran

薬価基準収載

塩酸メトホルミン製剤

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

ACE阻害剤

オドリック®錠 0.5mg 1mg

Odric

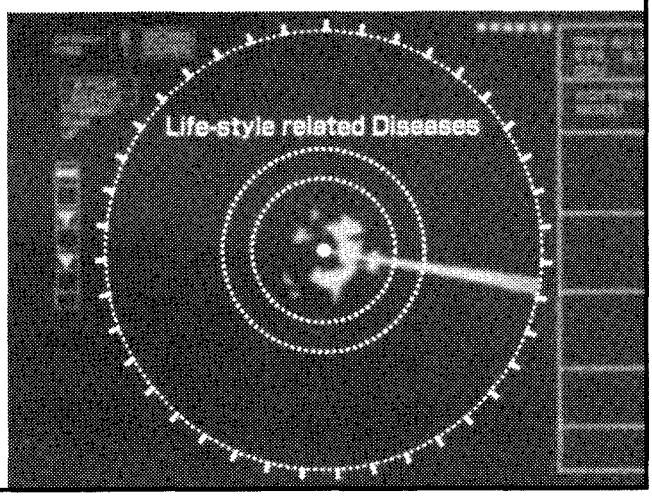
薬価基準収載

トランドラプリル製剤

指定医薬品、処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

製造販売元 アベンティス ファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

効能・効果、用法・用量、警告および禁忌を
含む使用上の注意等は添付文書をご覧下さい。



日本新薬

資料請求先
日本新薬株式会社　学術部
〒601-8550
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

■ 繊維・ファッション
東レ・デュポン　オペロンテックス　大垣扶桑紡績　東レ・テキスタイル　井波テキスタイル
マツモト・テキスタイル　東洋整染　東レコーテックス　東和繊物（大阪）　東レ・モノフィラメント
東洋タイヤコード　東洋電機　丸一繊維　創和テキスタイル　一村産業　丸佐　東レきもの販売
東レフィッシング　東レエクセーヌプラザ　東レ・ディプロモード　サンリッチモード　サンエオリジン
日本アパレルシステムサイエンス

■ 商事
東レアイリーブ　東レインターナショナル　関東ゼネラルサービス　東レアルファート　蝶理

■ プラスチック・ケミカル
東レフィルム加工　東洋プラスチック精工　東レペフ加工品　東レ・ダウコーニング
東レ・ファインケミカル　曽田香料

■ 住宅・エンジニアリング
東レ建設　東レACE　東レエンジニアリング　東レ・プレシジョン　水道機工

■ 医薬・医療
東レ・メディカル

■ 情報・サービス
東レリサーチセンター　東レシステムセンター　東レ・エーシーエス　東レ経営研究所
東レエンタープライズ　知立ホテル　東レ・エージェンシー　東レ・トラベル　東洋実業
東洋運輸　東レ知的財産センター　滋賀ケーブルネットワーク　エイトピア　鎌倉テクノサイエンス

関係会社 国内123社、海外115社

"TORAY"
東レ株式会社



血液凝固阻止剤

薬価基準収載

特定生物由来製品・指定医薬品・処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

献血ノンスロン®1500注射用

乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ



■効能・効果、用法・用量、使用上の注意（禁忌）等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元〔資料請求先〕
日本製薬株式会社
〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売
武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2005年9月作成(K)

トーアエイヨーのNitrate Series

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤
処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
フランドル®テープS
【成分・含量】1枚中、日本薬局方・硝酸イソソルビド40mg

狭心症治療用ISMN製剤
指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
アイトロール®錠 10mg 20mg
【成分・含量】10mg錠：1錠中、一硝酸イソソルビド10mg
20mg錠：1錠中、一硝酸イソソルビド20mg

Circulation Therapy

虚血性心疾患治療剤〈持効錠〉
処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
フランドル®錠 20mg
【成分・含量】1錠中、日本薬局方・硝酸イソソルビド20mg

定量噴霧式・ニトログリセリン舌下スプレー剤
劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）
ミオコール®スプレー
【成分・含量】1g中、ニトログリセリン6.5mg（1噴霧中ニトログリセリン0.3mg）

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等詳細は、製品添付文書をご参照下さい。

トーアエイヨー 製造販売
astellas 販売 アステラス製薬
【薬価基準収載】

〈資料請求先〉トーアエイヨー株式会社 本社／〒104-0031 東京都中央区京橋3丁目1-2

2005年4月作成（4NB5208X）





HMG-CoA還元酵素阻害剤

リバロ錠 1mg 2mg

指定医薬品、処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
(ピタバスタチンカルシウム製剤)　薬価基準収載

●効能・効果、用法・用量、禁忌・使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元
興和株式會社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売提携
日研化学株式会社
東京都中央区築地1-12-6

提携
日産化学工業株式会社

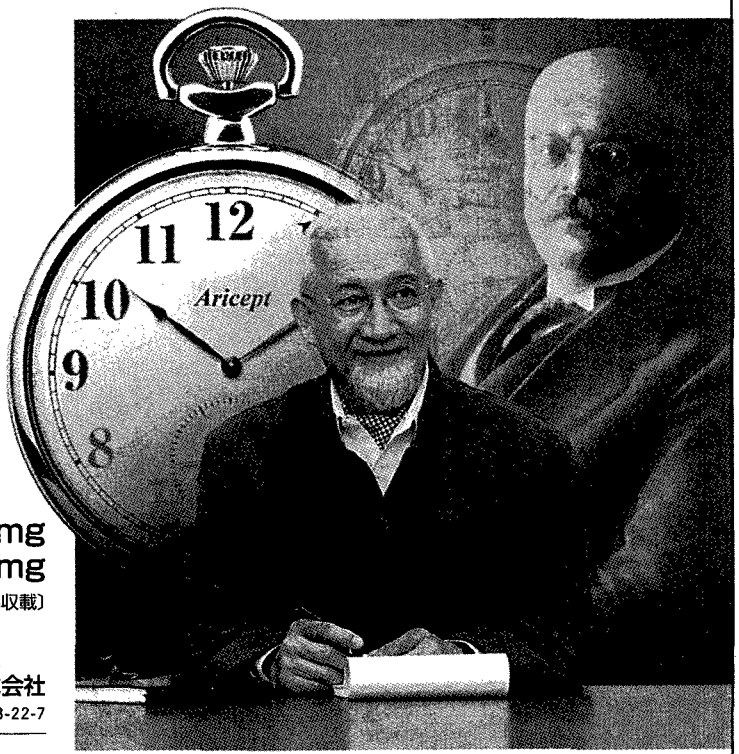
劇薬・指定医薬品
処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

アルツハイマー型痴呆治療剤

アリセプト® 錠3mg 錠5mg 細粒0.5%

アリセプト®D 錠3mg 錠5mg

〈塩酸ドネペジル製剤〉〈塩酸ドネペジル口腔内崩壊錠〉　〔薬価基準収載〕



アルツハイマー病は、Alois Alzheimer博士によって発見されました。

製造販売元
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

販売提携
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

資料請求先：
エーザイ株式会社 医薬事業部 医薬部／ファイザー株式会社 マーケティングサービス部

●効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

AC0504-5　2005年4月作成

虚弱な体質で神経がたかぶるものの神経症、不眠症に

虚弱な体質で神経がたかぶって、怒りやすい、イライラする、眠れないなどの症状を訴える場合に使用します。

興奮性、焦燥感などの神経症症状（認知症患者の周辺症状など）や日常生活動作（ADL）を改善します。[1)]

抗不安作用を示します。（マウス）[2)]

主な副作用は偽アルドステロン症、ミオパシーなどです。



—54— ツムラ抑肝散（ヨクカンサン）

エキス顆粒（医療用） 薬価基準収載

【文献】 1) K.Iwasaki, et al.: J.Clin. Psychiatry, 66(2)248(2005) 2) 栗山久・他：精神神経薬理, 18(3)179(1996)

効能又は効果

虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：
神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症

用法及び用量

通常、成人1日7.5gを2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

使用上の注意（抜粋）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)著しく胃腸の虚弱な患者 (2)食欲不振、悪心、嘔吐のある患者 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証（体質・症状）を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。(2)本剤にはカンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 (3)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カンゾウ含有製剤 グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤	偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。	機序：グリチルリチン酸及びその塩類の作用 危険因子：高齢者

4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明である。 (1)重大な副作用 1)偽アルドステロン症：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察（血清カリウム値の測定等）を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。2)ミオパシー：低カリウム血症の結果としてミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、四肢痙攣・麻痺等の異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

（2005年8月改訂）

＊その他の使用上の注意、組成・性状等は製品添付文書をご覧下さい。

医療関係者向け会員サイト・登録募集中
TSUMURA KAMPO SQUARE
●インターネット医療協議会（JIMA）のトラストプログラム認定サイト

株式会社ツムラ

資料請求 弊社MR（医薬情報担当者），または下記住所宛ご請求下さい。

●本社：〒102-8422 東京都千代田区二番町12番地7 http://www.tsumura.co.jp/

（2005年10月制作）

■使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。 DX-0541 ㊫



持続性癌疼痛治療剤

薬価基準収載

新発売

ピーガード®錠 20mg・30mg・60mg・120mg

P GUARD® Tablets（硫酸モルヒネ製剤）

劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

鎮痛剤
日本薬局方 塩酸モルヒネ注射液

薬価基準収載

用法追加

塩酸モルヒネ注射液10mg・50mg「タナベ」

Morphine Hydrochloride Injection

劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

鎮痛剤
日本薬局方 塩酸モルヒネ注射液

薬価基準収載

塩酸モルヒネ注射液200mg「タナベ」

Morphine Hydrochloride Injection

劇薬 麻薬 指定医薬品 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

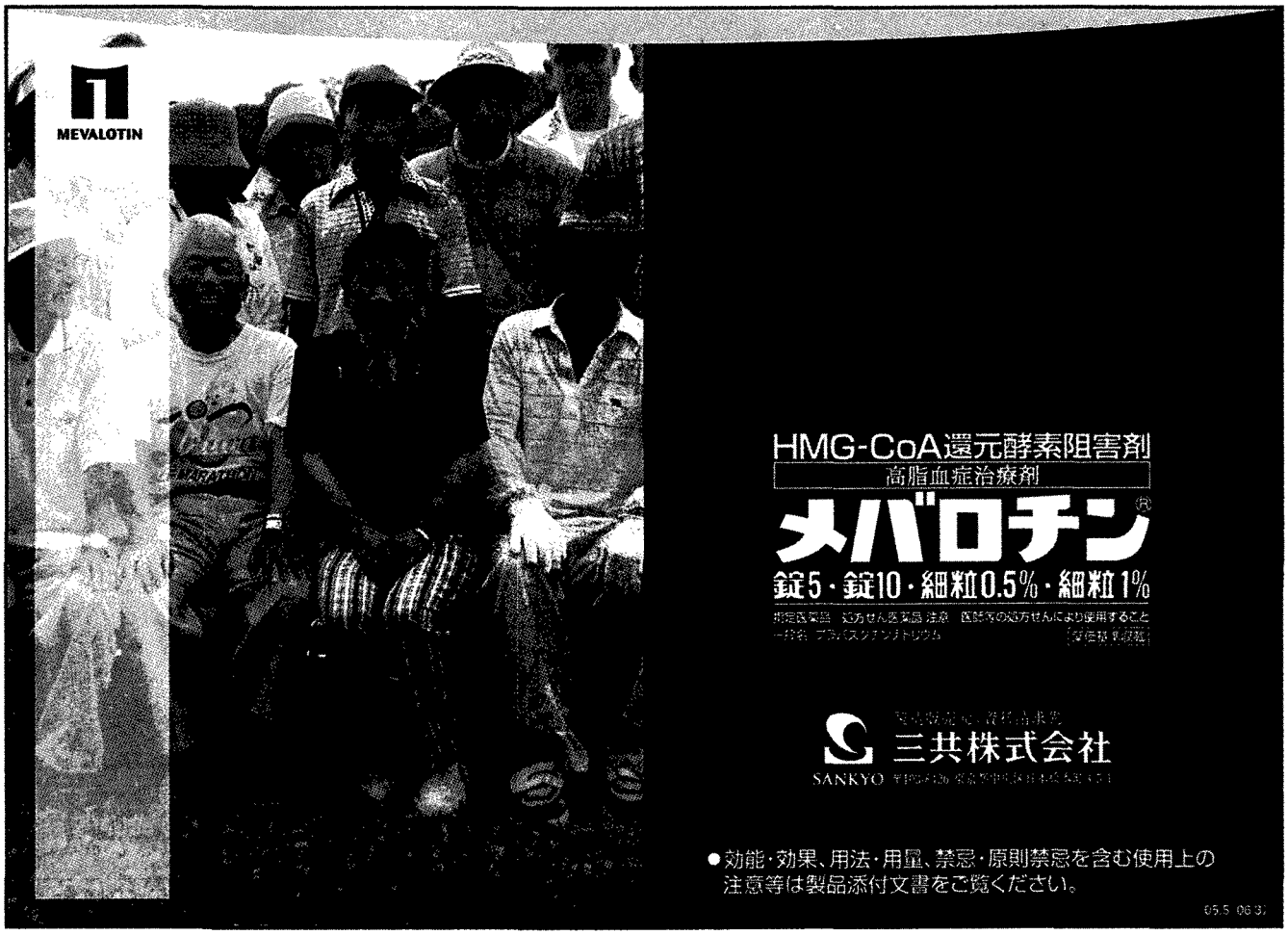
※効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等は、添付文書をご参照ください。

〈資料請求先〉

田辺製薬株式会社

大阪市中央区道修町3丁目2番10号
http://www.tanabe.co.jp/

2005年4月作成


MEVALOTIN
HMG-CoA還元酵素阻害剤
高脂血症治療剤
メバロチン®
錠5・錠10・細粒0.5%・細粒1%
三共株式会社
SANKYO
●効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の
注意等は製品添付文書をご覧ください。


人間の
なおろうと
する力。
人間にはもともと、
からだの状態を一定に
保とうとする能力があります。
それがホメオスタシス
(生体恒常性)。
生体に存在する生理活性物質から
精製してつくられる
医薬品は、人間の
ホメオスタシスの力を
補いながら、からだに無理なく働きかけます。
持田製薬は「先見的独創と研究」という
企業理念に基づき新しい医薬品の
発想を実現しています。
生理活性物質を活かした医薬品もそのひとつです。
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
MOCHIDA
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515

尿失禁・頻尿治療剤
指定医薬品、処方せん医薬品（注意―医師等の処方せんにより使用すること）

薬価基準収載

バップフォー®錠10・20

BUP-4® tablet 10・20

一般名：塩酸プロピベリン

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

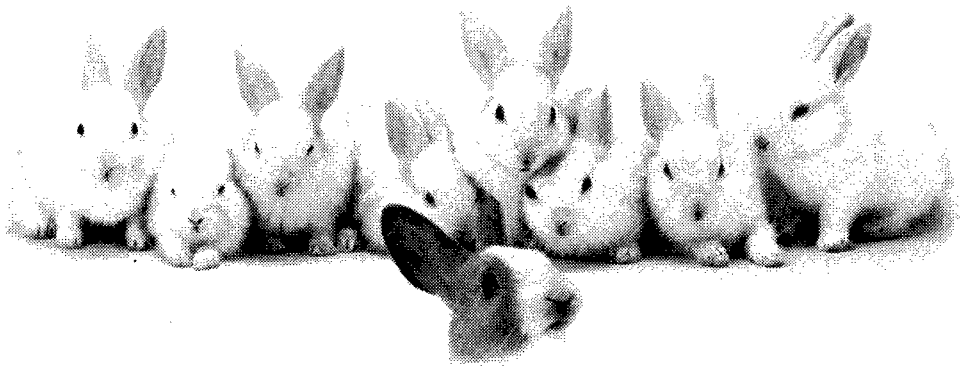


製造販売元
資料請求先
（医薬品情報室）

TAIHO 大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527
http://www.taiho.co.jp/

2006年2月作成

Santen



Cravit

広範囲抗菌点眼剤

薬価基準収載

指定医薬品、処方せん医薬品（注意―医師等の処方せんにより使用すること）

クラビット®点眼液

Cravit®ophthalmic solution

レボフロキサシン点眼液

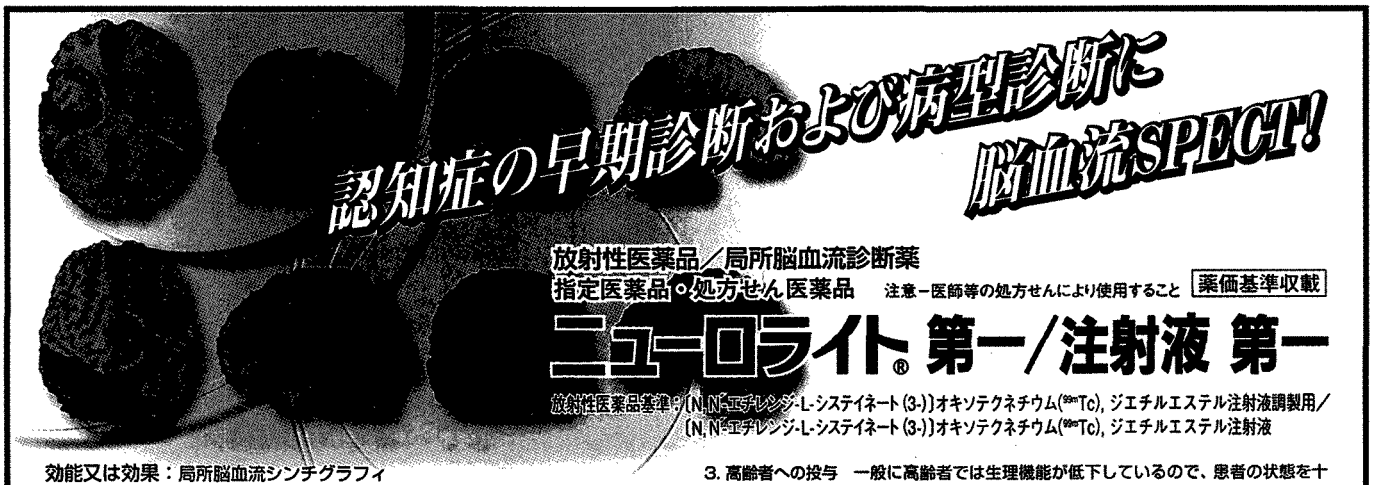


■〔効能・効果〕、〔用法・用量〕、〔禁忌を含む使用上の注意〕等については、添付文書をご参照下さい。

製造販売元
参天製薬株式会社
大阪市東淀川区下新庄3-9-19
資料請求先 医薬事業部 医薬情報室

提携
第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋3-14-10

2005年5月作成
CV05EA42



認知症の早期診断および病型診断に 脳血流SPECT!

放射性医薬品／局所脳血流診断薬
指定医薬品・処方せん医薬品　注意－医師等の処方せんにより使用すること　薬価基準収載

ニューロライト® 第一／注射液 第一

放射性医薬品基準：[N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3-)]オキソテクネチウム(^{99m}Tc), ジエチルエステル注射液調製用／[N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3-)]オキソテクネチウム(^{99m}Tc), ジエチルエステル注射液

効能又は効果：局所脳血流シンチグラフィ

用法及び用量

通常、成人には400～800MBqを静脈内に投与し、投与5分以降より被検部にガンマカメラ等の検出部分を向け撮像もしくはデータを収録し、脳血流シンチグラムを得る。なお、投与量は、年齢、体重及び検査方法により適宜増減する。
（ニューロライト®第一の場合は、^{99m}Tcにて標識の後、上法により用いる）

使用上の注意

1. 重要な基本的注意　診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
2. 副作用　承認前の臨床試験では総症例690例中副作用は認められなかった。承認後の使用成績調査4,047例（高齢者2,139例、小児109例含む）中、副作用1例（0.02%）1件（嘔気）が認められた。（再審査終了時）
   以下の副作用は、上記調査において認められたもの、あるいは別途自発的に報告されたものである。
   （1）重大な副作用　ショック　まれに（0.1%未満）ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
   （2）その他の副作用

	0.1%未満
過敏症	紅斑, 蕁麻疹, そう痒感, 発疹
消化器	嘔気, 嘔吐
その他	しびれ, 発熱

3. 高齢者への投与　一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
5. 小児等への投与　小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
6. 適用上の注意（以下は「ニューロライト®第一」のみについての注意です。）
   調製時：放射化学的純度に影響を及ぼすテクネチウム99などの影響を除くため、放射性医薬品基準適テクネチウム酸ナトリウム(^{99m}Tc)注射液ジェネレータの溶出液を使用すること。

※「用法及び用量」の詳細、「取扱い上の注意」等については添付文書をご参照下さい。

製造販売元
株式会社 第一ラジオアイソトープ研究所
資料請求先：〒104-0031 東京都中央区京橋1-17-10内田洋行京橋ビル ☎03(5250)2620
輸入先／技術提携先：Bristol-Myers Squibb Medical Imaging（アメリカ）

2006年1月改訂

私どもは東海地域の広い分野のお客様に研究用、製造用、臨床検査用の薬品・機器等をお届けしています

一歩上へ進める　試薬・機器をお届けします

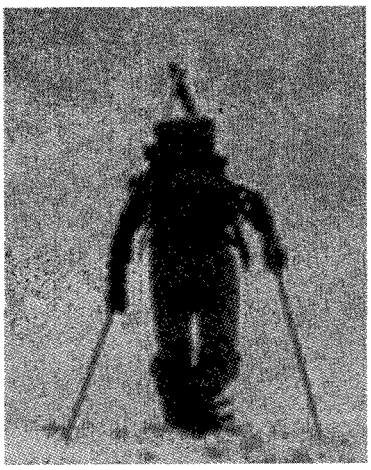
株式会社カーク
www.cahc.co.jp

【 試薬 】

シグマアルドリッチ ジャパン
カルビオケム（メルク）
トクリス
関東化学
コスモ・バイオ
フナコシ

【 機器 】

ライカ
カール・ツアイス
日本ローパー
ニューロサイエンス
バイオリサーチセンター
室町機械
アプライドバイオシステムズ
GEヘルスケアバイオサイエンス
サンヨー



本社：名古屋市中区丸3-8-5　Tel: 052-971-6533　order@cahc.co.jp　info@cahc.co.jp

営業所：愛知東：0564-66-1580，岐阜：058-268-8151，三重：059-236-2531，浜松：053-431-6801

中外製薬の精神科領域製品ラインナップ



※効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

睡眠障害改善剤　薬価基準収載
習慣性医薬品[注1]、指定医薬品、処方せん医薬品[注2]
アモバン®錠7.5,10
AMOBAN®
ゾピクロン製剤

不眠症治療剤　薬価基準収載
向精神薬、習慣性医薬品[注1]、指定医薬品、処方せん医薬品[注2]
ロヒプノール®錠1 2
ROHYPNOL®
経口用フルニトラゼパム製剤

精神神経安定剤　薬価基準収載
向精神薬、指定医薬品、処方せん医薬品[注2]
ソナコン®細粒 錠2 錠3 錠5
SONACON®
ジアゼパム製剤

パーキンソニズム治療剤　薬価基準収載
指定医薬品、処方せん医薬品[注2]
マドパー®錠
MADOPAR®
レボドパ・塩酸ベンセラジド製剤

抗てんかん剤
向精神薬、指定医薬品、処方せん医薬品[注2]　薬価基準収載
リボトリール®錠0.5 1 2 細粒0.1 0.5
RIVOTRIL®
クロナゼパム製剤

注1）注意ー習慣性あり
注2）注意ー医師等の処方せんにより使用すること

2005年10月作成

資料請求先
CHUGAI 中外製薬株式会社
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

ホームページで中外製薬の企業・製品情報をご覧いただけます。http://www.chugai-pharm.co.jp

2003.03.06／11.06／2005.01.27,08.24.30,09.02



糖衣錠には理由がR（わけ／あーる）

糖衣による防湿が
一包化調剤を可能にしました。



抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤
指定医薬品／処方せん医薬品*　〈薬価基準収載〉

デパケン®R錠100・200

Depakene-R Tablets　バルプロ酸ナトリウム徐放錠

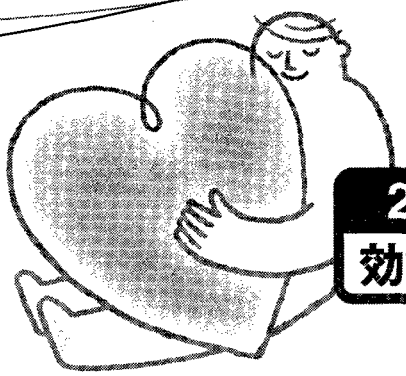
*注意-医師等の処方せんにより使用すること

●「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意事項」は
製品添付文書をご参照ください。

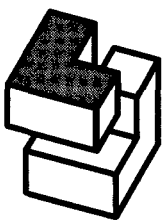
製造販売元　〔資料請求先〕
協和発酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1-6-1
http://iyaku.kyowa.co.jp/

05.04.

astellas



2005年10月
効能・効果追加



選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）薬価基準収載
（マレイン酸フルボキサミン錠）

ルボックス®錠 25 50

指定医薬品、処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

Luvox®

■「効能・効果」「用法・用量」「禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

販売 アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根3-17-1
［資料請求先］本社／東京都中央区日本橋本町2-3-11

製造販売
ソルベイ製薬株式会社
東京都北区田端6丁目1番1号 田端アスカタワー
提携：ソルベイ ファーマシューティカルズ社

06/5作成.A41/2.C.06

薬価基準収載

alfresa

2006年1月5日より、アルフレッサ ファーマが
製造販売と情報提供を開始致しました。



うつ病・うつ状態治療剤
遺尿症治療剤
処方せん医薬品(注)

アナフラニール®錠10mg
アナフラニール®錠25mg
(塩酸クロミプラミン錠)
ANAFRANIL® Tablets 10mg・25mg

うつ病・うつ状態治療剤
劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品(注)

アナフラニール®注射液
(塩酸クロミプラミン注射液)
ANAFRANIL® Injection

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

®登録商標

〈資料請求先〉 製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

2006年1月作成

複写される方へ
本誌に掲載された著作物を複写したい方は、(財)日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、図書館も著作権者から複写権等の行使の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。著作物の転載・翻訳のような複写以外の許諾は直接本会へ御連絡下さい。
〒107-0052　東京都港区赤坂9-6-41　乃木坂ビル　学術著作権協会
TEL:03-3475-5618　FAX:03-3475-5619　E-mail:info@jaacc.jp

アメリカ合衆国における複写については下記に連絡して下さい。
Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers MA 01923 USA
TEL. 978-750-8400 FAX.978-750-4744

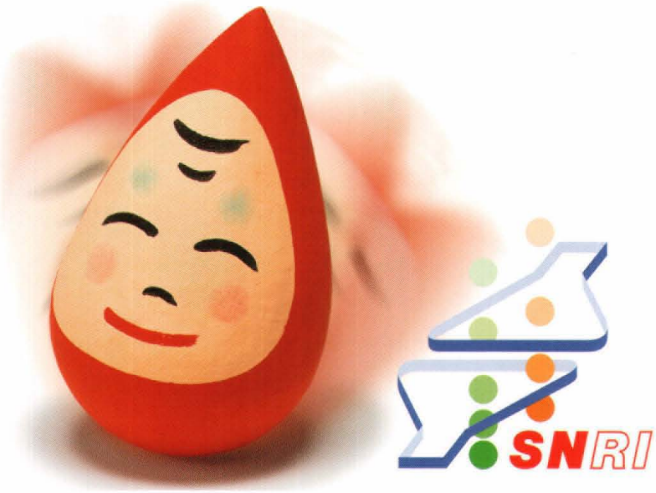
Notice about photocopying
In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.
Except in the USA
Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)
6-41 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan
TEL.81-3-3475-5618 FAX.81-3-3475-5619 E-mail:info@jaacc.jp
in the USA
Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL.978-750-8400 FAX.978-750-4744

神経化学　45巻　第2，3合併号

平成18年8月25日発行
編集権発行者　日本神経化学会
代表者　遠山　正彌
発行所　日本神経化学会
〒160－0016　東京都新宿区信濃町35信濃町煉瓦館
財団法人　国際医学情報センター内
印刷所　株式会社　コンベンション　リンケージ

笑顔への起き上がり、SNRI

トレドミンは、日本初のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤です。



セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）　薬価基準収載

トレドミン®錠 15 25

Toledomin® Tablets

劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品※　　塩酸ミルナシプラン錠

※注意 ― 医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者［「使用上の注意 3. 相互作用」の項参照］
3. 尿閉（前立腺疾患等）のある患者［本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。］

【効能・効果】　うつ病・うつ状態

＊**【効能・効果に関連する使用上の注意】**　抗うつ剤の投与により、18歳未満の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、抗うつ剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。［「7.小児等への投与」の項参照］

【用法・用量】　通常、成人には、塩酸ミルナシプランとして1日50mgを初期用量とし、1日100mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、高齢者には、1日30mgを初期用量とし、1日60mgまで漸増し、食後、分割経口投与する。

【使用上の注意】（抜粋）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1）排尿困難のある患者［本剤はノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有するため、症状を悪化させるおそれがある。］　（2）緑内障又は眼内圧亢進のある患者［症状を悪化させるおそれがある。］　（3）心疾患のある患者［血圧上昇、頻脈等があらわれ、症状を悪化させるおそれがある。］　（4）肝障害のある患者［高い血中濃度が持続するおそれがある。］　（5）腎障害のある患者［外国における腎機能障害患者での体内薬物動態試験で、高い血中濃度が持続する傾向が認められているので、投与量を減じて使用すること。］　（6）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者［痙攣を起こすことがある。］　（7）躁うつ病患者［躁転、自殺企図があらわれることがある。］　＊（8）自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者［自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。］　（9）脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］　（10）小児［「7.小児等への投与」の項参照］　（11）高齢者［「5.高齢者への投与」の項参照］

2. 重要な基本的注意

＊（1）**うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがある**ので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

＊（2）自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

＊（3）家族等に自殺念慮や自殺企図のリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

（4）**眠気、めまい等**が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。**

3. 相互作用

（1）**併用禁忌（併用しないこと）**

モノアミン酸化酵素阻害剤（塩酸セレギリン（エフピー））

（2）**併用注意（併用に注意すること）**

アルコール、中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）、降圧剤（クロニジン等）、炭酸リチウム、5-HT$_{1B/1D}$受容体作動薬（コハク酸スマトリプタン等）、ジゴキシン、エピネフリン、ノルエピネフリン

4. 副作用

総症例467例中、150例（32.1%）に副作用が報告された。発現件数は236件で、主な副作用は、口渇35件（7.5%）、悪心・嘔吐28件（6.0%）、便秘27件（5.8%）、眠気19件（4.1%）等であった。臨床検査値の異常変動は、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、トリグリセライドの上昇等が認められた。（承認時）

（1）**重大な副作用**

1）**悪性症候群（Syndrome malin）**（頻度不明）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる悪性症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

2）**セロトニン症候群**（頻度不明）：セロトニン症候群があらわれることがあるので、激越、錯乱、発汗、幻覚、反射亢進、ミオクロヌス、戦慄、頻脈、振戦、発熱、協調異常等が認められた場合には、投与を中止し、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。

3）**痙攣**（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4）**白血球減少**（頻度不明）：白血球減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5）**重篤な皮膚障害**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム増加、高張尿、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群があらわれることがあるので、食欲不振、頭痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感等があらわれた場合には電解質の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、水分摂取制限等の適切な処置を行うこと。

7）**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者での体内薬物動態試験で、血中濃度が上昇し、薬物の消失が遅延する傾向が認められているので、少量（1日30mg）から投与を開始するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。また、低ナトリウム血症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので、注意すること。

7. 小児等への投与

（1）小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（2）本剤の小児に対する有効性及び安全性を検証するための試験は行われていない。

＊（3）海外で実施された18歳未満の大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、他の複数の抗うつ剤における短期（4～16週）プラセボ対照臨床試験の検討結果より、抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが高くなることが報告され、そのリスクは抗うつ剤群で約4%であり、プラセボ群で約2%であった。いずれの試験においても自殺既遂例はなかった。

塩酸パロキセチンにおいて海外で実施された7～18歳における大うつ病性障害（DSM-IV※における分類）患者を対象としたプラセボ対照の臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。

※DSM-IV：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition（DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル）

■その他の「使用上の注意」については、製品添付文書をご参照下さい。禁忌を含む使用上の注意等の改訂に十分ご留意下さい。

＊2006年1月改訂（第12版）

製造販売元（資料請求先）
旭化成ファーマ株式会社
医薬学術統括部：東京都千代田区神田美土代町9番地1
URL http://www.asahi-kasei.co.jp/iyaku/

提携先
ピエール ファーブル メディカメン
フランス

発売元（資料請求先）
ヤンセン ファーマ株式会社
東京都千代田区西神田3-5-2
URL http://www.janssen.co.jp

H18.04

分包品 新登場!

内用液に使いやすい分包品が追加されます。

—精神障害者の自立生活支援のために—



抗精神病剤　劇薬　指定医薬品　処方せん医薬品*

リスパダール®

内用液 1mg/mL

Risperdal®　一般名：リスペリドン　薬価基準収載

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

※効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は製品添付文書をご参照下さい。

製造販売元［資料請求先］

ヤンセン ファーマ株式会社

東京都千代田区西神田3-5-2

ヤンセンファーマ

URL http://www.janssen.co.jp

CNetS URL http://cnets.janssen.co.jp

2005年7月作成