

## 統合失調症の分子病態研究について — 遺伝子研究を中心に —

森田 幸孝\*, 氏家 寛, 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

キーワード：統合失調症, 遺伝子研究, 多因子遺伝, NMDA 仮説, セリンラセメース

### はじめに

統合失調症は主に思春期から青年期に多く発症する精神障害で、生涯罹病率は人口の約1%といわれている。症状の特徴としては、人格全般に障害が及び、特異な思考、感情、意欲の障害があり、自閉的で、幻覚・妄想などの異常体験、作為・被影響体験などの自我障害をしばしば示し、病識の欠如を伴うものである。また、上記とは異なる症状の特徴として、長期経過中にストレス脆弱性や過敏反応性を獲得しながら広汎で持続的な脳の可塑的变化を伴い、神経症症状、意欲の変化、認知の変化、身体症状、行動上の変化などの多様な症状が波状に進行し、時間の経過、あるいは症状の増悪により、変化していくことも特徴の1つとして挙げられる。

現在まで、統合失調症の病態を分子レベルから解明し、病因を特定することで新たな治療法、予防法を作り出そうとする試みが数多くなされているが、依然として発症の機序、病因の詳細は、十分に埋めきれてい

ないのが現状である。恐らく、このテーマを埋めていこうとするならば、遺伝子レベル、細胞レベル、神経のネットワークから、マクロの脳活動レベルまで、さまざまな切り口で病期や病相に応じたストーリーを多角的に展開する必要があるであろう。

遺伝子研究について述べれば、1980年代より疾患の遺伝子研究が開始されるようになって以降、ヒトゲノム計画の完成に代表されるように、この分野の進歩、躍進は凄まじいものがあり、現在では病態解明のアプローチとしての確固たる地位を築いてきている。本稿では、これらの分子病態研究の過程を振り返り、統合失調症の分子病態研究の現在までとこれからの展望とその問題点について述べてみたいと思う。

### 現在までの病態研究について

約百年前、Kraepelin は緊張病、妄想、痴呆という異なる症状を呈しながら進行性に経過し、荒廃状態に至る「早発性痴呆」という概念を提案した。Kraepelin は荒廃過程をとる統合失調症の根底に、器質的な共通の原因を持つ疾患を想定していたと考えられる。

やがて、1952年に Delay と Deniker によってクロロプロマジンが、続いて1958年に Paul Janssen によってハロペリドールが初めて臨床に導入され、その臨床効果と共に機序解明の研究も盛んに行われるようになった。

平成19年5月受理

\*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7242 FAX：086-235-7246

E-mail：yuki74mori@ybb.ne.jp

### プロフィール



森田 幸孝

平成12年岡山大学医学部精神神経病態学教室に入局し、約2年間の臨床研修の後、平成14年岡山大学大学院医歯薬学総合研究科に入学し、氏家寛助教授および田中有史助手の下で精神疾患の遺伝子研究と神経変性疾患の細胞モデルについて学びました。精神疾患の遺伝子研究では、以前から影響力の小さい非常に多くの遺伝子が関与しているのではないかと指摘されておりましたが、実際自分が研究の一端を担うと、候補遺伝子も多岐に渡り、影響力も人種、環境に左右されるため、その証明、再現性の困難さが良く理解できました。平成18年に学位を取得し、現在は臨床の場に戻っていますが、近い将来、留学を考えておりその準備と、通いでの研究で忙しい毎日を送っています。

た<sup>1,2)</sup>。以降、現在まで精神薬理学研究は病因解明の大きな役割を担うようになる。薬理機序の解明過程の中で、1960年代初頭より抗精神病薬のドパミン受容体遮断作用が注目されるようになり、次第に「ドパミン仮説」が定着していった<sup>3,4)</sup>。以降、この仮説は長い間、臨床症状の改善と共に強く支持されてきたが、一方で、この仮説のみでは統合失調症の病因は説明できないことも多く、多くの疑問符がつけられているのも事実である（患者群と正常群を比較してもドパミンの分泌量の相違がはっきりしないこと、ドパミン仮説のモデル動物では、興奮、異常行動は示すものの、意欲低下や運動減退といった陰性症状の出現はあまり見られないこと、臨床の場合において、ハロペリドール等の薬剤で脳内のドパミン受容体をブロックしても完全には症状の改善は得られない事など）。これらの矛盾点が指摘されるようになり、近年ではこれを補うように「N-methyl-D-aspartate (NMDA) 仮説<sup>5,6)</sup>」が注目されつつある。「NMDA 仮説」とは NMDA レセプターの調節異常（機能低下）で幻覚、妄想、異常体験、意欲低下、感情の平板化などの統合失調症様の症状を起こすのではないかというものである。この根拠としては、グルタミン酸受容体である NMDA 受容体の非競合的拮抗薬である Phencyclidine (PCP) や Ketamine が、正常者にも統合失調症患者様の症状が出現すること（陽性症状だけでなく、陰性症状も）、さらに患者にこのような薬剤を与えた場合、症状の増悪がみられることが挙げられている<sup>5,6)</sup>。

その他「GABA 仮説」、「カルシニューリン仮説」、「神経発達障害仮説」、「前頭葉機能不全仮説」、「ウイルス仮説」、「Two-hit theory」など現在までに多く臨床症状、実験データより種々の仮説が提唱されているが、いずれも確たるものとして支持を得てはいない。こういった仮説の多さからもこの疾患の複雑さが推測できるのではなかろうか

## 遺伝子研究について

2003年4月、日本、アメリカ、イギリス、フランス、ドイツ、中国の6カ国、24センターからなる国際ヒトゲノムシーケンスコンソーシアムは、約13年の期間を経て、ヒトゲノム完全解読を完了させ、これを世界にアナウンスした。これにより、ゲノムデータがインターネット上で公開され、現在では、様々な生物情報に応用されている。医学分野においても1980年代に

は分子遺伝学的アプローチが可能になり、現在までに多くのグループがその疾患の発症脆弱性の原因となっている遺伝子変異を発見し、病因・病態を明らかにしてきた。これらの初期の遺伝子研究において、現在までにこの分野で最も強く恩恵を受けたのが、単一遺伝子の変異に基づくメンデル遺伝病であった。ハンチントン病や DRPLA、進行性の筋ジストロフィーなどの単一遺伝形式をとる疾患は、遺伝子連鎖解析によってポジショナルクローニングが行われ、次々に病因遺伝子が同定されてきた。これらの疾患では、メンデルの法則に則る遺伝性が明らかで、遺伝子連鎖解析に耐える十分な家系構成員が得られた場合には、疾患の原因となる遺伝子の染色体上の場所を必ず決定することが出来た。原因遺伝子決定後はその遺伝子変異を用いた細胞モデルや動物モデルなどで病因遺伝子の機能解析が進められ、その機序や病態研究が進められ、治療に向けて大きく前進している。

しかし、一方で統合失調症は、単純なメンデル遺伝形式を示すモデルとしては説明できず、一卵性双生児にも不一致例は多数存在しており、環境因子による修飾も大きく受けていると考えられ、遺伝的因子と環境的要因が複雑に絡みあう多因子遺伝である複雑な疾患（multifactorial complex disease）といえ、遺伝子による疾患の病態解明も困難を極めた。また、複雑な疾患に関わる遺伝子は疾患感受性遺伝子として表現されるが、メンデル遺伝様式をとらない精神疾患においては研究施設間、人種間で異なることも多く、再現性の乏しさも研究を困難にしている大きな要因の1つであった。さらに、臨床の場合では、画像所見や検査所見といった客観的な疾患マーカーがはっきりとせず、DSM-IVや ICD-10などの操作的診断基準に沿い、問診のみに頼った診断が行われており、国際的な研究結果の統合や比較に関して、問題をより複雑にさせている。すなわち、均一な疾患分類体系が組めない現状において、分子遺伝学を用いて精神疾患の病因を検討する際、研究対象をどう規定するかがこの分野において極めて大きな問題となっている。

このように多因子遺伝疾患の遺伝学的研究は、多くの困難、問題を抱えており、現在までに単純なメンデル遺伝病とその病態解明の成果を比較すると、大きく遅れをとったと言っても過言ではない。しかし一方で、疫学研究や双生児遺伝研究によると、統合失調症の発症には遺伝因子と環境因子が影響を与えるが、多因子

疾患の中では遺伝因子の関与の割合が高く，病態を遺伝因子の影響の点から検討することは蓋然性が高いことが明らかになっている<sup>7)</sup>。また，近年，ゲノムシークエンスプロジェクトや HapMap プロジェクトなど国際共同研究の巨大プロジェクトなどの環境の変化に加え，DNA チップなどの技術の飛躍的な躍進により，この分野にもようやく研究の成果が表れるようになり，国際的な比較，検討を用い，疾患に関与しているであろう原因遺伝子もいくつか挙げられるようになってきた<sup>8)</sup>。今回は，その代表的な遺伝子の概略を述べたいと思う（表1参照）。

### DISC1 について

2000年，Miller ら<sup>9)</sup>は，統合失調症を含む精神疾患に罹患した43人の患者を持つスコットランドの家系において，染色体1qと11q（1:11）（q42:q14.3）の均衡型転座と精神疾患が連鎖しており，転座点に DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1) という遺伝子の存在を報告した。更に，2005年には Sachs ら<sup>10)</sup>により，アメリカの1家系において DISC1 のC末端のフレームシフト変異を有している患者と統合失調症を含む精神疾患との関連が報告された。一般の統合失調症患者では，この遺伝子の変異はほとんど見られてはいないものの，上記2つの家系において，この DISC1 の転座及び変異と統合失調症を含む精神疾患との関連が

報告されたことから，この遺伝子は統合失調症の病態の形成過程において何らかの影響を与えているのであろう。また，この DISC1 遺伝子は，統合失調症で唯一，単一大家系例において遺伝子変異（転座）と統合失調症を含む精神疾患との連鎖が発見された遺伝子であるという点からも現在，最も注目されており，今後細胞モデル，動物モデルなどの作成により，更なる疾患の理解が深まるのではないかと期待されている。現在までに，この遺伝子の機能解析が種々の研究所で行われており多くの報告がなされているが，この中で興味深いのは，DISC1は細胞の骨格機能を制御する役割を担っており，その DISC1 の発現異常，機能障害により神経細胞の移動，軸索構造，細胞内輸送などが変調を来し，胎生期から神経機能に影響を与え，統合失調症の発症脆弱性との関連を指摘されている点である。これは，神経発達障害仮説の点からも興味深く，今後の更なる解析が待たれる。

### NRG1 について

2002年，Stefansson ら<sup>11)</sup>は，アイスランドにおける110例の患者を含む33家系を用いて，多点検定を用いた連鎖解析で，8番染色体短腕12-21上に連鎖を示唆する領域を見出し，更に感受性領域を絞り込み，それに続く連鎖不平衡解析により NRG1 (Neuregulin 1) 遺伝子及びその周辺のハプロタイプが統合失調症と関連し

表1 統合失調症の発症脆弱性遺伝子とそのエビデンスの強さ（文献8より引用，一部改変）

Gene	Locus	Strength of evidence for			
		Association with schizophrenia	Linkage to gene locus	Biological plausibility	Altered expression in schizophrenia
DISC 1	1 q42	+++	++	++	Not known
DTNBP 1 (Dysbindin)	6 q22	+++++	++++	++	Yes, ++
Neuregulin 1 (NRG1)	8 p12-21	+++++	++++	+++	Yes, +
COMT	22 q11	++++	++++	++++	Yes, +
G72	13 q32-34	+++	++	++	Not known
DAAO	12 q24	++	+	++++	Not known
RGS 4	1 q21-22	+++	+++	+++	Yes, ++
mGluR 3 (GRM3)	7 q21-22	+++	+	++++	No, ++
PPP3CC	8 p21	+	++++	++++	Yes, +
PRODH 2	22 q11	+	++++	++	No, +
Akt 1	14 q22-32	+	+	++	Yes, ++
SRR	17p13	+	+	+++	Not known

略語：DISC 1：Disrupted-in-schizophrenia 1， COMT：Catechol-O-methyl transferase， DAAO：D-amino acid oxidase， RGS 4：Regular of G-protein signaling 4， PPP3CC：gamma catalytic subunit， PRODH 2：proline dehydrogenase， SRR：serine racemase

ていることを発見した。この結果は、アイルランド、スコットランド、イギリス、中国などでは統合失調症との関連が示唆される結果が出ているものの、日本においては再現が確認されていない<sup>12,13</sup>。NRG1は胎生期には神経発達過程の神経細胞突起の伸張に関与し、成人では、NMDA 受容体を含む神経伝達物質受容体の発現などに関わっているとされている。Stefanssonらは更に、NRG1ノックアウトマウスとNRG1受容体遺伝子であるErb4遺伝子のノックアウトマウスのヘテロ接合体を調べたところ、自発運動量の亢進や、prepulse inhibition (PPI)の異常を認め、このマウスが統合失調症関連の行動障害を持つことを報告している<sup>11</sup>。また、NRG1のヘテロ接合体ではNMDA受容体密度が16%低下しているといった報告も認められる。今後、更なる機能解析が期待されるところである。

## DTNBP1について

Straubら<sup>14</sup>は、270のアイルランドの統合失調症家系を用いて連鎖解析を行い、多点検定で領域を6番染色体短腕24-12に絞り込み、TDTを行ったところ短腕22.3の座位に存在するdystrobrevin-binding protein 1 (dysbindin; DTNBP1)の3多型から構築したハプロタイプが相関研究で有意に統合失調症と関連していた。日本人においても再現性は認められており、Numakawaらが統合失調症とDTNBP1との間の有意な関連とdysbindinがAktのリン酸化に関係することを報告している<sup>15</sup>。一方で、Kishimotoら<sup>16</sup>は、日本人サンプルを用い、統合失調症の発症脆弱性モデルにもよく用いられる覚せい剤精神病とDTNBP1とのハプロタイプ解析が相関研究で有意であったことも報告している。今後DTNBP1の解析が進み、脳内での遺伝子の発現状況や、結合蛋白の有無、細胞内での蛋白の働きやニューロンネットワークでの役割など詳細な情報が待たれる。

## COMTについて

COMT (catechol-O-methyl transferase) 遺伝子は、22番染色体の一部(22q.11)が欠失しておこるVelo-Cardio Facial 症候群(VCFs)という遺伝子疾患が思春期以降、高率に統合失調症をはじめとする精神疾患に罹患しやすいことから注目されるようになった<sup>17</sup>。VCFsの多くは22q11.2領域の1.5~3Mbの欠

失により起こり、頻度は人口約4,000人に1人といわれている<sup>18,19</sup>。VCFsの表現型は多様で、顔貌の特徴、口蓋の異常、先天性心疾患などの奇形症候が知られている。この症候群は、頻度的には統合失調症患者の約1%程度と統合失調症全体の病因としては大きくは無いが、幻覚や妄想などを主体とした統合失調症様の精神疾患を思春期以降高率に発症することから、遺伝子研究分野で注目されている。22番染色体長腕は、連鎖解析や関連研究においても、複数の統合失調症と連鎖が示唆されている領域でもあり、COMT 遺伝子はその領域に存在している。この遺伝子はドパミン代謝に関連しており、Val158/108Met 多型では脳内のドパミンの調節異常と共に、記憶力の低下など認知機能に対する影響も報告されている。

## Serine racemase (SRR) 及び D-amino acid oxidase activator 遺伝子 (DAOA, G72) について

1990年、Snyderらが生体内でのL-セリンからNMDA受容体のアゴニスト、D-セリンへの変換酵素であり、グリア細胞、特に前頭葉、海馬に多く存在するSerine racemase (SRR)を抽出した。D-セリンはNMDA受容体の内在性のアゴニストであり、多量のD-セリンが、脳のNMDA受容体周囲に存在している。NMDA受容体の機能不全(機能低下)は、統合失調症の病因仮説(「NMDA仮説」)において、最も注目されているものの1つであり、統合失調症患者の脳内、及び血清でDセリン濃度が低下している事は多くの研究施設で報告されている<sup>20</sup>。また、NMDA受容体は、近年では脳の高次機能(いわゆる学習や記憶、そして認知など)において重要な役割を担っていることも知られるようになった。現在までに、複数の研究グループが統合失調症とSRR遺伝子との相関関係を報告しているが、著者らの研究グループでも、日本人のサンプルを用いSRR遺伝子の5'上流域に存在するSNPと統合失調症との間に有意な相関関係を認め<sup>21</sup>。今後、多人種、施設において更なる報告が期待される。

Chumakovら<sup>22</sup>は、1992年フランス系カナダ人の統合失調症213例と対照241例について、191個のSNPの関連地図を作成し、2つの候補領域を同定した。更に、ロシア人の症例で追試し、D-amino acid oxidase activator 遺伝子(DAOA, G72)及び、G72蛋白質と相互作用する蛋白質Dアミノ酸酸化酵素(DAO)の2

つを同定した。DAO は外因性Dアミノ酸代謝に関わる酵素の可能性があり，DAOA は DAO を通じてDセリンを調節している可能性がある。Chumakov ら<sup>22)</sup>は更に，DAO 遺伝子の4つのSNPs が統合失調症と有意な関連を持つことを示し，G72遺伝子上のハイリスク多型と DAO 遺伝子のハイリスク多型を同時に持つと発症危険率が相乗的に高まることを示した。その後の他人種においてもG72遺伝子多型のハプロタイプと統合失調症との間に有意な関連の報告が続いている。今後，更なる報告が期待される。

## 今後の展望

前述したように，現在まで，精神薬理学や画像解析などに代表される分子病態学の進歩により，統合失調症の病態理解が進み，その成果は疾病概念にも大きな影響を与えてきた。しかし，現在のところ残念ながら臨床の場では，統合失調症の根治的治療法はなく，現存する抗精神病薬では本疾患の再発脆弱性を回復できてはいないのが実際である<sup>23)</sup>。この問題を解決していくには，現在までの臨床症状に対する検証学的な研究のみではなく，新たなブレークスルーが必要なであろう。著者は，今後2つの理由から，その大きな役割を分子遺伝学が担うのではないかと予想している。1つめは，統合失調症と同様，メンデルの単一遺伝に則らず，環境要因も病態に大きな影響を及ぼし，複雑な遺伝様式をとるアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患でもリスクファクターとなる遺伝子変異が見出され，以降めざましい研究の発展を遂げたからである。特にアルツハイマー病では，1991年のアミロイド前駆蛋白 (APP) 遺伝子の発見，1993年のアポリポ蛋白E (APOE) 遺伝子の発見，1995年のプレセニン1 (PS1)，プレセニン2 (PS2) 遺伝子の発見と立て続けにリスクファクター遺伝子が同定され，これらの発見が契機となり，その遺伝子変異を用いた細胞，動物モデルが作成され，病因遺伝子の機能解析を通じて病態解明に大きく貢献している。残念ながら，統合失調症では現在までにアルツハイマー病における APOE 遺伝子のような発症促進効果が著明な遺伝子は報告されていないが，今後，統合失調症研究の分子病態研究においても，前述した DISC1，NRG1，DTNBT1，COMT，DAOA などの遺伝子変異を用いた細胞，動物モデルが作成され，病因遺伝子の機能解析が行われていくものと思われる。それに伴

い，脳内での働きや活性，結合蛋白などで今後，多くの事実が報告されるであろう。

もう1つの理由として遺伝子研究の進歩，ゲノム理解の促進が挙げられる。最近まで，ヒトのDNAの97%は意味のない塩基配列の反復で，「ジャンクDNA」と呼ばれ，何の役にも立たないと考えられていた。近年，この定説を覆すような研究が2つ，相次いで発表されている。1997年に Fire ら<sup>24)</sup>が線虫の細胞を用いた実験で，ある mRNA に相補的な配列の長鎖の二本鎖 RNA が，特異的な gene silencing (遺伝子の発現抑制) を起すことを見出し，RNA 干渉 (RNAi) と名付けた。また，2005年，理研ゲノム科学総合研究センターを中心としたグループでは，ゲノムの少なくとも約7割が (これは従来知られていた数より遥かに多いものである)，RNA に転写されていることを報告した<sup>25,26)</sup>。また，蛋白質合成を行うコード配列であるセンス RNA の発現は，蛋白質合成を行わないアンチセンス RNA によって制御されていることもわかった。これらの発見により「ジャンクDNA」は実際には機能していることが分かり，従来のDNA観，ゲノム観を大きく覆すこととなった。恐らく，脳内でも遺伝子の発現，調整に関して上記のような機序が作用し，蛋白質の合成や発現に関して大きな影響を及ぼしているであろう。また，統合失調症という脳内の広汎な機能障害を長期に渡り引き起こすような疾患では，これらの機序はもちろん疾患に大きな影響を与えているであろうが，残念ながら現在の統合失調症の遺伝子研究では，こういったパラダイムシフトを組み込んだ研究は，依然としてなされてはいない。今後，分子遺伝学の発達や技術革新と共に，こういったパラダイムシフトを組み入れた研究手技が開発され，多因子遺伝疾患の病態解明に大きく貢献するのではなかろうか。

いずれにせよ，統合失調症の分子病態を検討するには，多面的なデータを確認していくことが必須であり，そのためには基礎研究から臨床研究に及ぶ，多方面からの協力なしには実行し得ない。このような検討が，今後実を結び，統合失調症の分子病態が明らかになり，それが新たな治療法の開発や診断分類の提唱に繋がることを期待したい。

## 文 献

- 1) Carlsson A, Lindqvist M, Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K: Effect of Chlorpromazine or

- Haloperidol on Formation of 3-methoxytyramine and Normetanephrine in Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* (1963) **20**, 140-144.
- 2) Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K : Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine : direct binding assays. *Proc Natl Acad Sci USA* (1975) **72**, 4376-4380.
  - 3) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M : Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* (1991) **148**, 1474-1486.
  - 4) Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K : Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* (1976) **261**, 717-719.
  - 5) Olney JW, Ikonomidou C, Mosinger JL, Friedrich G : MK-801 prevents hypobaric-ischemic neuronal degeneration in infant rat brain. *J Neurosci* (1989) **9**, 1701-1704.
  - 6) Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA : NMDA antagonist neurotoxicity : mechanism and prevention. *Science* (1991) **254**, 1515-1518.
  - 7) Gottesman II : Psychopathology through a life span-genetic prism. *Am Psychol* (2001) **56**, 867-878.
  - 8) Harrison PJ, Weinberger DR : Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology : on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* (2005) **10**, 40-68.
  - 9) Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, et al. : Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* (2000) **9**, 1415-1423.
  - 10) Sachs NA, Sawa A, Holmes SE, Ross CA, DeLisi LE, Margolis RL : A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* (2005) **10**, 758-764.
  - 11) Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, et al. : Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* (2002) **71**, 877-892.
  - 12) Stefansson H, Thorgeirsson TE, Gulcher JR, Stefansson K : Neuregulin 1 in schizophrenia : out of Iceland. *Mol Psychiatry* (2003) **8**, 639-640.
  - 13) Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N : No association with the neuregulin 1 haplotype to Japanese schizophrenia. *Mol Psychiatry* (2004) **9**, 126-127.
  - 14) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, et al. : Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* (2002) **71**, 337-348.
  - 15) Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, et al. : Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* (2004) **13**, 2699-2708.
  - 16) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozeki N, Kuroda S : The Dysbindin Gene (*DTNBP1*) Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* (2007) Publishing.
  - 17) Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, et al. : A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* (2002) **71**, 1296-1302.
  - 18) Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, Antonarakis S, Housman D, Kazazian HH, Meyers D, et al. : Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia : report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1 : Part 1. *Am J Med Genet* (1994) **54**, 36-43.
  - 19) Coon H, Jensen S, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Reimherr F, Wender P, Waldo M, Freedman R, Leppert M, et al. : Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. *Am J Med Genet* (1994) **54**, 59-71.
  - 20) Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Hasegawa H, et al. : Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia : evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (2003) **60**, 572-576.
  - 21) Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Kishimoto M, Morio A, Kotaka T, Okahisa Y, Matsushita M, Morikawa A, et al. : A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry* (2007) **61**, 1200-1203.
  - 22) Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P, et al. : Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* (2002) **99**, 13675-13680.
  - 23) Ujike H : Stimulant-induced psychosis and schizophrenia : the role of sensitization. *Curr Psychiatry Rep* (2002) **4**, 177-184.
  - 24) Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC : Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* (1998) **391**, 806-811.
  - 25) Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, Gough J, Frith MC,

Maeda N, Oyama R, Ravasi T, Lenhard B, Wells C, et al.: The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* (2005) **309**, 1559-1563.

26) Katayama S, Tomaru Y, Kasukawa T, Waki K, Nakanishi

M, Nakamura M, Nishida H, Yap CC, Suzuki M, Kawai J, et al.: Antisense transcription in the mammalian transcriptome. *Science* (2005) **309**, 1564-1566.