

特集2：モデル動物を用いた中枢神経系機能性疾患の病態解析

213-220

モデル動物を用いた統合失調症病態解析

渡部 雄一郎^{1, 2)}, 那波 宏之³⁾, 染矢 俊幸²⁾

Key words : animal model, cytokine, neurodevelopment, prepulse inhibition, schizophrenia

1. はじめに

統合失調症は複数の遺伝要因と環境要因が相互に影響し合って発症する複雑な脳疾患であると考えられており、その病態はいまだ明らかでない²¹⁾⁴¹⁾。統合失調症の病態解明や新規の生物学的治療法の開発には適切な動物モデルが必要であるため、遺伝子改変³⁰⁾、胎生期ウイルス感染⁸⁾、産科合併症²⁸⁾、新生仔期海馬障害⁶⁾、依存性薬物（フェンシクリジン¹²⁾やアンフェタミン²⁴⁾）などを利用した多くのモデルがこれまでに開発されてきた。本稿では統合失調症のサイトカイン仮説に基づいて作製された新生仔期サイトカイン投与動物モデルの特徴と妥当性を中心に概説する。

2. 統合失調症のサイトカイン仮説

サイトカイン（cytokine）とは細胞間の情報を伝達するタンパク質の総称であり、細胞の増殖や分化、細胞死などに関与する。サイトカインの機能は、単一のサイトカインが様々な生理活性をも

つ多様性（pleiotropy）および複数のサイトカインが同一の作用をもつ重複性（redundancy）によって特徴づけられる。免疫造血系でよく知られているように多種多様なサイトカインは相互に作用し、複雑なネットワークを形成している。サイトカインの生理機能については免疫系や血液系に加えて、近年中枢神経系においても研究が進められ、神経細胞の発生・分化・生存維持、シナプス可塑性など神経発達に重要な役割を果たしていることが明らかにされている。

ヒトへのサイトカイン投与によって種々の精神症状が惹起されることがあり、C型肝炎などのためIFN- α （interferon- α ）により治療されている患者にうつ状態が認められることは臨床的に稀ならず経験される。高用量のIL-2（interleukin-2）により治療されたがん患者で妄想や認知障害が誘発されたとの報告もある²⁾。

逆に統合失調症患者の死後脳や末梢血におけるサイトカインの発現異常も認められている。神経栄養因子であるNGF（nerve growth factor）、BDNF（brain-derived neurotrophic factor）、NT-3（neurotrophin-3）のタンパク量を前頭前皮質、

Using animal models to investigate the pathophysiology of schizophrenia

- 1) 新潟大学保健管理センター〔〒950-2181 新潟市西区五十嵐2の町8050〕Yuichiro Watanabe : Health Administration Center, Niigata University, 8050 Ikarashi-nincho, Nishi-ku, Niigata 950-2181, Japan
- 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
- 3) 新潟大学脳研究所分子神経生物学分野 Hiroyuki Nawa : Division of Molecular Neurobiology, Brain Research Institute, Niigata University

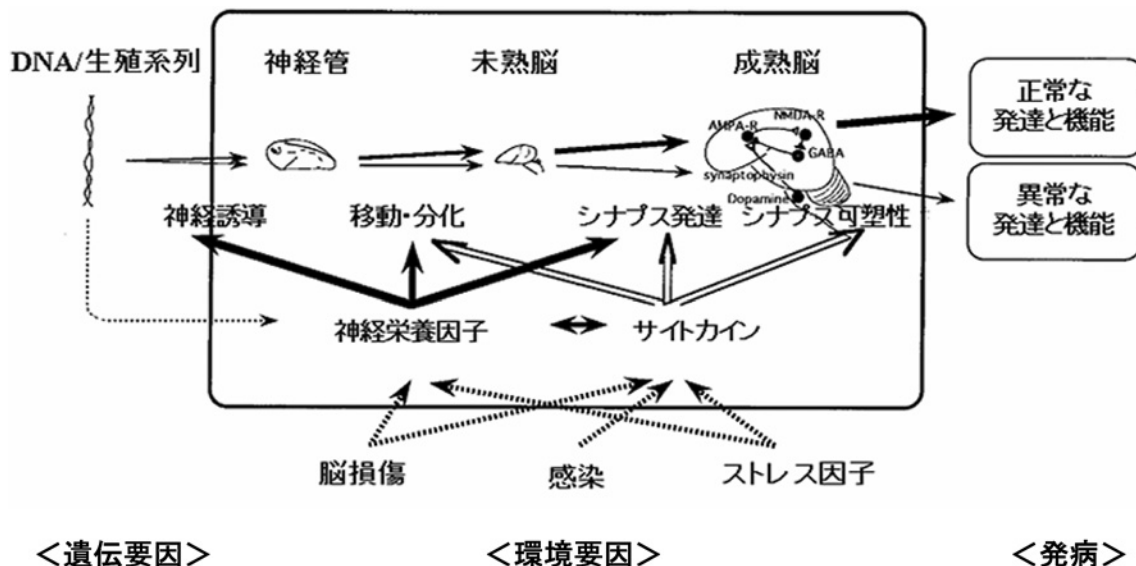


図1 統合失調症のサイトカイン仮説
(文献18より改変引用)

前部帯状皮質，海馬，後頭皮質で測定した研究では，BDNFのみが前部帯状皮質および海馬で増加しており，その受容体 TrkB は同部位で減少していた²⁹⁾。一方，血清中の BDNF 量は患者群で有意に低かった³⁴⁾。上皮成長因子ファミリーのサイトカインである EGF (epidermal growth factor)，HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor)，TGF- α (transforming growth factor- α) のタンパク量を前頭前皮質，線条体，海馬，帯状皮質で調べた死後脳研究では，EGF のみが前頭前皮質および線条体で減少していた⁴⁾。次に4種類の EGF 受容体ファミリー (ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4) を測定したところ，ErbB1 のみが前頭前皮質で増加していた。さらに血清においても EGF のみが患者群で低下していた。代表的な炎症性サイトカインである IL-1 β とその受容体，内在性アンタゴニスト IL-1RA (IL-1 receptor antagonist) のタンパク量を前頭前皮質，海馬，頭頂皮質，被殻で測定した研究では，IL-1 β は対照群と差がなかったものの IL-1RA は前頭前皮質でのみ減少し，その mRNA レベルも同部位で低下していた³⁶⁾。一方，血清の IL-1RA タンパク量は抗精神病薬を服用していない患者群で増加して

いた。原因はいまだ不明であるが，このように患者の脳内でみられたサイトカインの量的変動に伴って，末梢血中の当該サイトカインレベルも変化していることは興味深い。DNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム (mRNA) 解析では，背側前頭前野において発現量が変化している遺伝子の頻度が最も高かったのはグリア細胞関連遺伝子群で，成長因子・栄養因子関連遺伝子群がそれに続いた²⁷⁾。個々の遺伝子についてのデータは，統合失調症に関する脳内遺伝子発現データベース (http://www.bri.niigata-u.ac.jp/~molecular/db_A.html) として公開されている。

上記のように，①サイトカインは神経発達に重要な役割を果たし，②ヒトにおいてサイトカインは統合失調症様の症状を惹起することがあり，③統合失調症患者の死後脳ではサイトカインの発現異常が存在することから，サイトカインのシグナル伝達異常が統合失調症の病態に関与しているとする統合失調症のサイトカイン仮説が提唱されている (図1)^{18-21) 38) 40)}。つまり，何らかの遺伝要因が神経発達における脆弱性を形成し，さらに脳損傷，感染あるいは心理的ストレス因子といった環境要因が加わることで，神経栄養因子とサイ

表1 新生仔期サイトカイン投与ラットの認知行動発達

サイトカイン	運動量		驚愕反応		PPI		社会行動
	3週齢	8週齢	3週齢	8週齢	3週齢	8週齢	8週齢
IL-1	=	=	=	高	=	低	高
IL-2	高	=	=	=	=	=	=
IL-6	=	=	=	=	=	=	=
IFN- γ	低	=	=	=	=	=	=
TNF- α	=	=	=	=	=	=	=
LIF	低	=	=	=	=	低	
EGF	=	(高)	=	高	=	低	低

PPI, prepulse inhibition; IL, interleukin; IFN, interferon; TNF, tumor necrosis factor; LIF, leukemia inhibitory factor; EGF, epidermal growth factor
(文献21より改変引用)

トカインの異常な相互作用を介して正常な神経発達が阻害され、青年期以降に統合失調症の発症に至ると考えられる。

3. 新生仔期サイトカイン投与による 統合失調症の動物モデル

統合失調症のサイトカイン仮説を検証するため、生後2～10日まで過剰量のサイトカインをラットに皮下投与し認知行動発達を観察したところ、新生仔期にサイトカインを投与されたラットは性成熟後に統合失調症様の行動学的特徴を呈することが明らかにされた(表1)。サイトカイン投与を終了して1週間以上経過した3週齢における新奇環境下の運動量は、IL-2投与ラットではほぼ倍増していた一方、IFN- γ およびLIF(leukemia inhibitory factor)投与ラットでは減少していた³¹⁾。しかし、これらの変化はラットが性成熟を迎える8週齢では消失していた。EGF投与ラットでは8週齢で、水平運動量には変化がなかったものの垂直運動量が亢進していた³⁾。

120 dBの音に対する驚愕反応については、4週齢ではいずれのサイトカイン投与ラットでも異常はみられなかったが、8週齢ではIL-1 α およびEGF投与ラットで反応の増大が認められた。音などの強い感覚刺激(例: 120 dB)の直前(例: 0.1秒前)にそれ自身では驚愕反応を引き起こさない程度の弱いプレパルス(例: 75 dB)を予め

負荷することで主驚愕反応が減弱するプレパルス抑制(prepulse inhibition, PPI)という現象が知られている。PPI低下は統合失調症やハンチントン舞踏病などの精神・神経疾患を有する患者で報告されており、脳内の感覚運動ゲート機構(sensorimotor gating)の障害を反映していると考えられている。PPIはヒトと動物でほぼ同じ試験デザインが適応できるという利点があり、統合失調症動物モデルの評価法として汎用されている⁵⁾。EGF, IL-1 α , LIFを投与されたラットでは、8週齢でPPI低下が認められた^{3), 32), 39)}。EGFやIL-1 α 投与ラットでは、さらに週齢が経過してもPPIの低下が持続し永続的な変化であった。これらのPPI低下は抗精神病薬であるclozapineの慢性投与により改善された。

8週齢における新奇ラットに対する社会行動は、IL-1 α 投与ラットで増加し、EGF投与ラットで低下していた。EGF投与ラットでは、コカインやメタンフェタミンに対する感受性が高いことも報告されている¹⁰⁾。なお恐怖条件付け学習などの記憶学習課題ではEGFおよびIL-1 α 投与ラットともに異常は認められなかった。

これらのことから、新生仔期に投与されたサイトカインの種類によって惹起される認知行動発達の障害はそれぞれ異なることが明らかとなった。統合失調症の動物モデルという観点からみると、表面妥当性(face validity)はEGF投与ラットが最も高く、IL-1 α 投与ラットがそれに続くと考え

表 2 新生仔期 EGF/IL-1 α 投与による認知行動変化のマウス系統間差

	運動量	驚愕反応	PPI
DBA/2	高/高	高/高	低/低
C57BL/6	=/=	高/=	低/低
C3H/He	=/=	高/低	=/=
ddY	低/=	=/=	=/=

EGF, epidermal growth factor; IL, interleukin; PPI, prepulse inhibition
(文献 31, 37 より改変引用)

られた。また EGF および IL-1 α 投与ラットは一定の予測妥当性 (predictive validity) を有しているとみなせる。さらに EGF の発現異常が統合失調症患者の死後脳において認められていることから、新生仔期 EGF 投与ラットは構成妥当性 (construct validity) をも満たす理想的な動物モデルといえる。

4. 新生仔期サイトカイン投与による動物モデルにおける遺伝的背景の影響

統合失調症のように複数の遺伝要因と環境要因が相互に影響して発症する複雑疾患では、遺伝要因と環境要因の間には交互作用が存在すると考えられる。遺伝的背景の異なる 4 系統のマウスに対してラットと同様のパラダイムで新生仔期に EGF あるいは IL-1 α を投与し認知行動発達を観察したところ、系統によってまったく反対の行動変化でさえも起こりうることが示された (表 2)。例えば、EGF 投与により DBA/2 では運動量が増加した一方で ddY では低下し³¹⁾、IL-1 α 投与により DBA/2 では驚愕反応が増加したのに対して C3H/He では低下した³⁷⁾。つまり、同一の環境要因 (新生仔期サイトカイン投与) に暴露されても個体のもつ遺伝要因 (マウス系統) との交互作用の結果として異なる表現型 (認知行動変化) を呈することが明らかとなった。したがって、統合失調症のモデルとして用いる動物についてはその種や系統にも十分な注意を払う必要がある。なお霊長類を用いた統合失調症モデルの可能性に関しては後述する。

5. 新生仔期サイトカイン投与による動物モデルを用いた病態解析

新生仔期のラットやマウスに末梢投与されたサイトカインは、未発達な脳血液関門を通過し脳内で作用することが確認されている。IL-1 α の投与時期を生後 14 ~ 22 日までに遅らせると、脳血液関門を通過する IL-1 α 量は新生仔期に投与したときよりも減少し、性成熟後の PPI 低下は認められなかった³³⁾。これらの所見は、末梢投与されたサイトカインが脳内で作用することによって認知行動発達の障害を惹起することを示している。では、脳血液関門が完成している成体ラットにおいてもサイトカインを脳内投与すれば、統合失調症様の行動学的特徴が認められるであろうか? 成体ラットの線条体に EGF を 7 ~ 14 日間持続的に投与すると、予想通り PPI の低下や潜在抑制の障害がみられた。また投与中止 10 日後にはその PPI の異常低下は消失した¹¹⁾。したがって先の問いに対する答えは、成体期サイトカイン脳内投与により統合失調症様の行動学的特徴が再現できるが、新生仔期の末梢投与と異なりその効果は一時的なものである、となる。つまり、動物モデルとしてより高い表面妥当性を得るためには、新生仔期にサイトカインを投与することが重要である。ラットの新生仔期はヒトでは胎生期 (妊娠中期) にあたるので、ヒトにおいても高濃度のサイトカインに暴露されることによって胎児の発育が障害される可能性が十分考えられる。ある報告によれば、重大な産科合併症の 1 つである前期破水をきたした患者では子宮内感染が確認されない場合であっても羊水のサイトカイン (EGF や IL-1 β を含む)

表3 モデル動物としての有用性の比較

	ヒト	霊長類 (除ヒト)	げっ歯類
ヒト遺伝子との相違	同一	数十	数百の欠損・付加
遺伝的背景	多様	多様	均一
生育時間	数十年	数年	数ヶ月
維持コスト	—	高	低
産子数	1～2	1～2	5～10
社会行動	多	多	乏
認知機能	高	高	低
言語コミュニケーション	高	?	低
評価バッテリー	多	少	多
遺伝子改変技術	—	乏	多

(文献17より改変引用)

濃度が正常妊婦よりも高値であったという²⁵⁾。

ラット新生仔へのEGF投与により、線条体ではTH (tyrosine hydroxylase) やDOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid) が増加し³⁾、腹側被蓋野ではAMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体の発現が上昇し、ドパミン神経に対する興奮性シナプス入力が増強する¹⁴⁾。またEGFはドパミン神経の生存に関与し⁷⁾、ドパミンD2様受容体アゴニストに対する過感受性をもたらし²⁶⁾。このようにEGFはドパミン神経の発達に重要な役割を果たしているが、GABA (γ -aminobutyric acid) 神経にも作用することが明らかにされている。新皮質ではAMPA型グルタミン酸受容体の発現が減少し、GABA神経に対する興奮性シナプス入力が増弱する^{13) 15)}。海馬歯状回ではvGAT (vesicular GABA transporter) の発現が低下し、抑制性シナプス伝達が減弱する¹⁾。さらに新皮質においてGRIP1 (glutamate receptor interacting protein 1) やSAP97 (synapse-associated protein 97 kDa) といった後シナプスタンパクの発現を低下させることも報告されている⁴⁴⁾。この所見は統合失調症患者の前頭前皮質でSAP97やAMPA型グルタミン酸受容体が減少していたとする死後脳研究の結果と一致するものである³⁵⁾。

現在までに得られている知見をまとめると、EGFがドパミン神経やGABA神経の発達に負の影響を及ぼす結果、神経機能に異常を生じ最終的

には統合失調症の発症に至るというメカニズムが想定される。統合失調症の病態を解明するために、脳内サイトカインの相互作用やシグナルカスケードにどのような異常が起こり脳機能障害をきたすかについて、分子から生体レベルまでさらなる検討を加えることが今後の課題である。

6. 新生仔期サイトカイン投与による動物モデルを用いた創薬

最初の抗精神病薬であるchlorpromazineが臨床の場で用いられるようになってから現在まで半世紀以上が経過し、より治療効果が大きく、より副作用が少ない薬物の開発が進められ、多くの患者に大きな利益をもたらしてきた。しかし、現在でも治療抵抗性や副作用のために十分な利益を受けられない患者が存在することから、ドパミン仮説を超えた画期的な薬物の開発が必要とされている⁴²⁾。新生仔期サイトカイン投与による動物モデルを用いて抗精神病作用を持つ薬物の探索が行われている。新生仔期EGF投与ラットに対して成長後にErbB2阻害活性を有する漢方成分であるemodinを7日間経口投与したところ、驚愕反応の増大を正常化しPPIの低下も回復させた⁹⁾。また抗がん剤として開発されたErbB1阻害薬のキアノゾリン系化合物にも同様の活性が認められている¹⁶⁾。このような研究がさらに進められ創薬へと結びつくことが期待される。

7. 霊長類を用いた統合失調症モデルの可能性

これまで概説してきた新生仔期サイトカイン投与による統合失調症の動物モデルはげっ歯類（ラットやマウス）を用いている。しかし、遺伝子や脳機能などがよりヒトに類似している霊長類の方がモデルとしてより適していると考えられる（表3）。カニクイザルに対して新生児期にEGFを皮下投与し行動観察を行ったところ、性成熟後まで飼育が可能であった1頭で多動や自傷などの行動異常が認められた¹⁷⁾。ただし、霊長類の利用に際しては、評価バッテリー、生育時間、産子数、維持コストなど多くの問題を抱えており、EGF投与サルで観察された行動異常の解釈にあたってはさらなる知見の蓄積が求められる。

最近では遺伝子改変技術が霊長類に応用されるようになってきている。ハンチントン病の動物モデルとしてヒト*huntingtin*遺伝子をトランスジェニックした赤毛ザルが開発され⁴³⁾、トランスジェニック・マーモセットに関する報告もなされた²³⁾。霊長類における遺伝子改変技術の応用や行動評価バッテリーの整備などが進み、将来的にはより妥当性の高い統合失調症の霊長類モデルが開発され、病態解明や創薬に役立てられるかもしれない。

文 献

- 1) Abe Y, Nawa H, Namba H (2009) Activation of epidermal growth factor receptor ErbB1 attenuates inhibitory synaptic development in mouse dentate gyrus. *Neurosci Res* 63 : 138-148.
- 2) Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MZ, et al (1987) The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Ann Intern Med* 107 : 293-300.
- 3) Futamura T, Kakita A, Tohmi M, et al (2003) Neonatal perturbation of neurotrophic signaling results in abnormal sensorimotor gating and social interaction in adults : implication for epidermal growth factor in cognitive development. *Mol Psychiatry* 8 : 19-29.
- 4) Futamura T, Toyooka K, Iritani S, et al (2002) Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 7 : 673-682.
- 5) Geyer MA, Braff DL (1987) Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 13 : 643-668.
- 6) 橋本謙二, 伊豫雅臣 (2004) 海馬障害モデル. *分子精神医学* 4 : 238-241.
- 7) Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, et al (2005) Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model : neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem* 93 : 974-983.
- 8) 河合正好, 武井教使 (2004) 統合失調症のウイルス感染説. *分子精神医学* 4 : 56-64.
- 9) Mizuno M, Kawamura H, Takei N, et al (2008) The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J Neural Transm* 115 : 521-530.
- 10) Mizuno M, Malta RS Jr, Nagano T, et al (2004) Conditioned place preference and locomotor sensitization after repeated administration of cocaine or methamphetamine in rats treated with epidermal growth factor during the neonatal period. *Ann N Y Acad Sci* 1025 : 612-618.
- 11) Mizuno M, Sotoyama H, Narita E, et al (2007) A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J Neurosci* 27 : 10116-10127.
- 12) 毛利彰宏, 野田幸裕, 鍋島俊隆 (2004) フェンシクリジンによるNMDA受容体機能障害と統合失調症モデル. *分子精神医学* 4 : 316-320.
- 13) Nagano T, Namba H, Abe Y, et al (2007) In vivo administration of epidermal growth factor and its homologue attenuates developmental maturation of functional excitatory synapses in cortical GABAergic neurons. *Eur J Neurosci* 25 : 380-390.
- 14) Namba H, Zheng Y, Abe Y, et al (2009) Epidermal growth factor administered in the periphery influences excitatory synaptic inputs

- onto midbrain dopaminergic neurons in postnatal mice. *Neuroscience* 158 : 1731-1741.
- 15) Narisawa-Saito M, Silva AJ, Yamaguchi T, et al (1999) Growth factor-mediated Fyn signaling regulates alpha-amino-3- hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor expression in rodent neocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 2461-2466.
- 16) Nawa H, Mizuno M (2006) Antipsychotic molecular-targeting epithelial growth factor receptor. US Patent, US2006167026.
- 17) 那波宏之, 坂井美和子 (2009) サル霊長類を用いた統合失調症モデル. *精神科治療学* 24 : 391-395.
- 18) Nawa H, Takahashi M, Patterson PH (2000) Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 5 : 594-603.
- 19) Nawa H, Takei N (2006) Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia : implication of specific cytokines. *Neurosci Res* 56 : 2-13.
- 20) 那波宏之, 津田法子, 渡部雄一郎, 他 (2005) 炎症性サイトカインと統合失調症 : 複雑な環境-遺伝子相互作用. *分子精神医学* 5 : 301-307.
- 21) 那波宏之, 渡部雄一郎, 染矢俊幸 (2008) 統合失調症におけるサイトカインの機能と役割. *Brain Medical* 20 : 167-172.
- 22) 布川綾子, 渡部雄一郎, 染矢俊幸 (2009) 精神疾患とゲノム多様性. *治療学* 43 : 307-311.
- 23) Sasaki E, Suemizu H, Shimada A, et al (2009) Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature* 459 : 523-527.
- 24) 嶋津奈, 西川徹 (2005) モノアミン障害・アンフェタミンモデル. *分子精神医学* 5 : 58-63.
- 25) Shobokshi A, Shaarawy M (2002) Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynaecol Obstet* 79 : 209-215.
- 26) Sotoyama H, Namba H, Takei N, et al (2006) Neonatal exposure to epidermal growth factor induces dopamine D2-like receptor supersensitivity in adult sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 191 : 783-792.
- 27) Sugai T, Kawamura M, Iritani S, et al (2004) Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray : impact on glial and neurotrophic gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 1025 : 84-91.
- 28) 鈴木勝昭, 森則夫 (2004) 産科合併症と統合失調症. *分子精神医学* 4 : 154-158.
- 29) Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, et al (2000) Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticocolimbic system of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 5 : 293-300.
- 30) 高雄啓三, 山崎信幸, 宮川剛 (2008) 統合失調症のモデル動物行動評価. *Schizophrenia Frontier* 9 : 148-154.
- 31) Tohmi M, Tsuda N, Mizuno M, et al (2005) Distinct influences of neonatal epidermal growth factor challenge on adult neurobehavioral traits in four mouse strains. *Behav Genet* 35 : 615-629.
- 32) Tohmi M, Tsuda N, Watanabe Y, et al (2004) Perinatal inflammatory cytokine challenge results in distinct neurobehavioral alterations in rats : implication in psychiatric disorders of developmental origin. *Neurosci Res* 50 : 67-75.
- 33) Tohmi M, Tsuda N, Zheng Y, et al (2007) The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood-brain barrier of neonatal rats : a critical period for efficacy. *Neuroscience* 150 : 234-250.
- 34) Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, et al (2002) Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 110 : 249-257.
- 35) Toyooka K, Iritani S, Makifuchi T, et al (2002) Selective reduction of a PDZ protein, SAP-97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia. *J Neurochem* 83 : 797-806.
- 36) Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, et al (2003) A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res* 46 : 299-307.
- 37) Tsuda N, Tohmi M, Mizuno M, et al (2006) Strain-dependent behavioral alterations induced by peripheral interleukin-1 challenge in neonatal

- mice. Behav Brain Res 166 : 19-31.
- 38) 津田法子, 任海学, 渡部雄一郎, 他 (2006) サイトカインを用いた統合失調症のマウスモデル：環境・遺伝子の相互作用. 脳と精神の医学 17 : 53-58.
- 39) Watanabe Y, Hashimoto S, Kakita A, et al (2004) Neonatal impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats. Neurosci Res 48 : 345-353.
- 40) 渡部雄一郎, 那波宏之 (2001) 神経栄養因子・サイトカインと精神疾患. 現代医療, 33 : 2698-2702.
- 41) 渡部雄一郎, 布川綾子, 金子尚史, 他 (2009) 統合失調症とゲノミックス. 臨床精神医学, 38 : 1031-1037.
- 42) 渡部雄一郎, 染矢俊幸 (2005) 治療薬開発の現状と見通し. こころの科学 120 : 36-41.
- 43) Yang SH, Cheng PH, Banta H, et al (2008) Towards a transgenic model of Huntington's disease in a non-human primate. Nature, 453 : 921-924.
- 44) Yokomaku D, Jourdi H, Kakita A, et al (2005) ErbB1 receptor ligands attenuate the expression of synaptic scaffolding proteins, GRIP1 and SAP97, in developing neocortex. Neuroscience 136 : 1037-1047.