

## 平成18年度 学術創成研究費 研究終了報告書（事後評価用）

平成18年4月24日

|                           |  |          |                 |                         |        |       |          |        |
|---------------------------|--|----------|-----------------|-------------------------|--------|-------|----------|--------|
| ふりがな                      | な わ ひろ ゆき  |          | 所属研究機関・<br>部局・職 | 新潟大学・脳研究所・教授            |        |       |          |        |
| 研究代表者<br>氏名               | 那 波 宏 之  |          |                 |                         |        |       |          |        |
| 研究課題名<br>(英訳名)            | 脳内サイトカインによる中枢神経機能の制御メカニズム：分子から精神活動へ<br>Regulation of Higher Brain Functions By Cytokines: From Molecule To Mind. |          |                 |                         |        |       |          |        |
| 研究経費<br>(千円未満切捨)          | 年度   | 研究経費(千円) |                 | 使用内訳(千円)                |        |       |          |        |
|                           |  | 交付額      | 支出額             | 設備備品費                   | 消耗品費   | 旅費    | 謝金等      | その他    |
|                           | 平成13年度   | 50,500   | 50,502          | 32,987                  | 12,930 | 1,241 | 740      | 2,604  |
|                           | 平成14年度   | 60,000   | 60,000          | 6,109                   | 30,882 | 2,351 | 577      | 20,081 |
|                           | 平成15年度   | 60,000   | 60,000          | 362                     | 34,505 | 1,094 | 324      | 23,715 |
|                           | 平成16年度   | 60,000   | 60,000          | 2,920                   | 21,208 | 2,433 | * 27,988 | 5,451  |
|                           | 平成17年度   | 60,000   | 58,709          | 828                     | 27,584 | 1,095 | * 19,990 | 9,212  |
|                           | 総計   | 290,500  | 289,211         | * 平成16年度より人件費全てを謝金として計上 |        |       |          |        |
| <b>研究組織（研究代表者及び研究分担者）</b> |  |          |                 |                         |        |       |          |        |
| 氏名                        | 所属研究機関・部局・職  |          | 現在の専門           | 役割分担（研究実施計画に対する分担事項）    |        |       |          |        |
| 那波宏之                      | 新潟大学脳研究所・教授  |          | 分子神経生物学分野       | 分子生物学的研究と本研究の総括         |        |       |          |        |
| 武井延之                      | 新潟大学脳研究所・助教授   |          | 神経細胞生物学         | サイトカインの細胞内シグナル解析        |        |       |          |        |
| 柿田明美                      | 新潟大学脳研究所・助教授   |          | 神経病理学           | 精神疾患の脳病理への影響評価          |        |       |          |        |
| 水野 誠                      | 新潟大学・超域研究機構・助教授  |          | 神経薬理学           | サイトカインモデルの薬理的解析         |        |       |          |        |
| 難波寿明                      | 新潟大学脳研究所・助手  |          | 神経生理学           | 脳シナプス伝達の生理学的変化の分析       |        |       |          |        |
| 高橋 誠                      | 新潟大学大学院・医歯学総合研究科・<br>助手  |          | 精神医学            | 精神疾患の患者サンプルの収集と分析       |        |       |          |        |
| 豊岡和彦                      | 新潟大学・医歯学総合病院・講師  |          | 精神医学            | 動物行動・認知機能の測定と評価         |        |       |          |        |
| <海外共同研究者><br>Alcino Silva | カリフォルニア大学・UCLA・教授  |          | 動物行動学           | 認知機能の評価法の助言             |        |       |          |        |

## 当初の研究目的

研究代表者の神経栄養因子と神経発達との関連を研究してきた実績を踏まえ、本学術創成研究では、免疫学やがん研究で主な注目を浴びてきたインターロイキンやインターフェロンといった液性制御因子、サイトカインに着目して、「サイトカインによる脳発達制御の実態」、ならびに「サイトカイン異常と脳機能の破綻（精神疾患）の関連性」を探求する計画を立案した。具体的な研究目的として、炎症性サイトカインと脳機能にまつわる3つの疑問への回答を試みている。

- 1: 脳内神経・グリア細胞での生物学的活性（神経細胞のどんな特性が発達制御されるのか？）
- 2: 脳内ニューロン活動への生理的影響（シナプス機能・発達にどのように結びつくのか？）
- 3: 精神神経疾患との関連（脳機能疾患でどんな役割を演じているか？）

発達性精神疾患、なかでも統合失調症、注意欠陥多動性障害(ADHD)や自閉症は人口の約0.3～1%が罹患する重大な疾患であるが、その原因はほとんど判っていない。糖尿病や高血圧と同様に生育環境と遺伝が関与すると考えられていて、環境因子としては母体のウイルス感染や周産障害、出産時虚血、幼児ストレスなどが要因として挙げられている。それらの環境因子に共通する分子要因として、炎症やストレス反応を媒介する「サイトカイン」の関与が疑われていた(Nawa et al., 2001)。そこで本課題では、その炎症性サイトカインに焦点を当て、「サイトカインと脳機能・認知行動の関係」の実態を上記の3点から明らかにすることを目標とした。

## 研究成果の概要

研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。

### 1：炎症性サイトカインの新生仔皮下投与は永続的な認知行動変化をもたらす。

免疫血球系で発見されたサイトカインの多くは脳神経細胞にも作用し、神経発達やシナプス可塑性に影響を与える。上記の発達性精神疾患に関する仮説に従い種々のサイトカインをラットやマウスの新生仔に投与し、その後、脳機能を行動テストバッテリーにて評価した。炎症性サイトカインを中心に多数の液性因子を検討した結果、インターロイキン-1(IL-1)と上皮成長因子(EGF)、ニューレグリン1(NRG1)に顕著な認知行動変化を観察した(図1)。これらのサイトカインへの反応は、社会性行動変化を除いて、プレパルスインヒビション(PPI)の低下とラテント学習阻害の異常が顕著な認知行動変化であった。共同研究を通じて、IL-1シグナルの活性化が予想されるIL-1RA-KOマウス、加えてEGF-TGマウス、NRG1-TGマウスも入手し、行動学的に評価したところ、ほぼ同じ認知行動変化を再現することができた。

### 2：脳発達の未熟なとき、血中サイトカインは脳血液関門を越え脳実質の細胞に作用している。

末梢投与されたサイトカインは脳細胞に直接、作用して、脳機能変化をもたらしたのであろうか？ EGFの新生仔への皮下投与後、脳内EGF受容体のリン酸化をウエスタンと免疫染色で確認した。投与後1時間をピークとして大脳皮質の上層で顕著なリン酸化の亢進をみた。EGFの投与時期を2週間遅らせ、生後15日齢のラットでも実験したが、脳内でのEGF受容体のリン酸化は観察されなかった。IL-1やNRG1も同様に、新生仔マウスにおいて脳血液関門を通過することを確認している。この現象を利用して当該サイトカインの脳内活性を、培養系とIn Vivoで以下のように解析した。

|              | 体重   | 運動量    | 驚愕性 | PPI    | 社会性  | 記憶   | 抗精神病薬 |
|--------------|------|--------|-----|--------|------|------|-------|
| ● IL-1 alpha | Down | -      | Up  | Down   | Up   | 正常   | 効果    |
| ● EGF        | -    | Up     | Up  | Down   | Down | 正常   | 感受性   |
| ● NRG1(HRG1) | -    | Up     | -   | Down   | nd   | 正常   | nd    |
| ● LIF        | Down | Down   | -   | (Down) | nd   | Down | nd    |
| ● IL-2       | -    | (Up)   | -   | -      | -    | nd   | -     |
| ● IL-6       | -    | -      | -   | -      | -    | nd   | -     |
| ● IFN gamma  | -    | (Down) | -   | -      | -    | nd   | -     |
| ● TNF alpha  | Down | -      | -   | -      | -    | nd   | -     |
| ● bFGF       | -    | -      | -   | -      | -    | nd   | -     |
| ● BDNF       | Down | -      | -   | -      | -    | nd   | -     |

図1；新生仔マウス・ラットへのサイトカイン投与はその後各種の認知行動変化を誘発する。( )は一時的な変化。

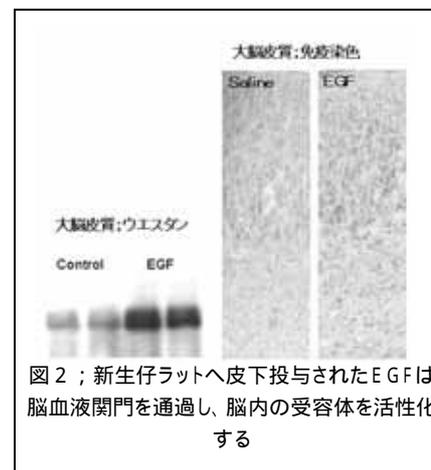


図2；新生仔ラットへ皮下投与されたEGFは脳血液関門を通過し、脳内の受容体を活性化させる

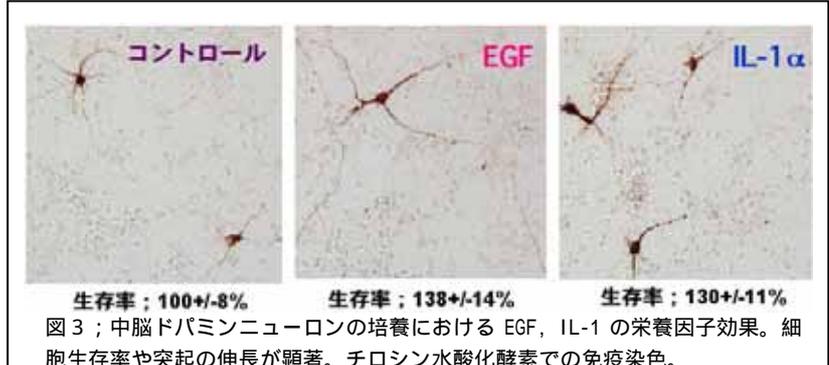
**研究成果の概要 つづき**

**3：炎症性サイトカインは質的に、量的に興奮性シナプスの発達を阻害している**

EGF や NRG1 などの ErbB 受容体ファミリーに結合するサイトカインは大脳皮質神経に作用し、シナプス数を低下させるなど、シナプス成熟維持を阻害することが今回の研究で判明した。培養系においては、前シナプス数や後シナプス蛋白発現量の低下が観察され、また、グルタミン酸受容体量も変動する。新生仔を用いた In Vivo モデルにおいては、EGF 投与で GluR1 の低下、NRG1 投与で NMDAR2 の低下が観察され、サイトカイン依存的に興奮性シナプスの発達が傷害されていることが明らかとなった。

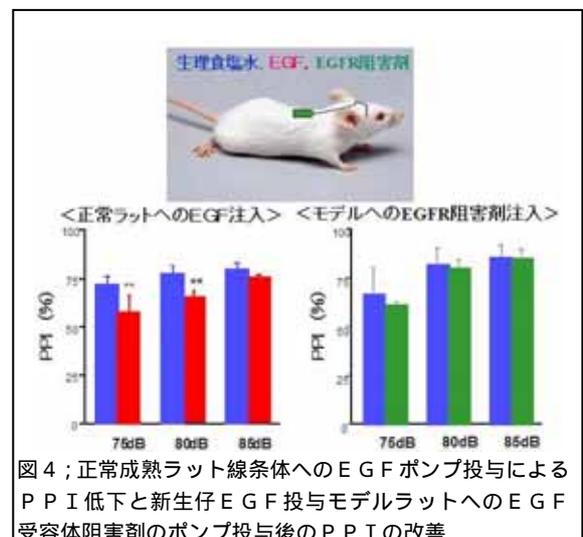
**4：中脳ドパミン神経の過剰発達と興奮性入力への感受性亢進を誘導する**

EGF も IL-1 も胎児中脳ドパミン神経に作用して、その細胞生存率を上昇させるが、それらの活性は質的に異なる。EGF は突起進展に顕著な効果をもたらすのに対し、IL-1 はバリコシテーターを増加させる。ドパミン神経のパッチクランプ測定によると EGF 投与時に興奮性入力感受性が上昇していることも判明している。EGF や IL-1 の投与モデル動物は成長後もドパミン感受性が慢性的に亢進していた。



**5：発達期のサイトカイン暴露はそのシグナルのセンシタイゼーション（感化）を促す。**

新生仔へのサイトカイン投与後、内在性の当該サイトカインのシグナルはどんな影響を受けているのか？ EGF モデルを中心に、成熟後の脳内で起こっているシグナル変化を解析してみた。脳内 EGF 受容体活性化を測定したところ、恒常的なリン酸化亢進が海馬で観察された。実際に、成熟後のラット脳内に EGF を慢性投与すると PPI 低下に始まる一連の認知行動異常が誘導される。新生仔 EGF 投与モデルの成熟後に、EGF 受容体キナーゼ阻害剤を脳内投与すると認知行動機能を改善することが判明している(図4)。これらの実験結果は、新生仔でのサイトカイン暴露が、その後、脳内で当該サイトカインシグナルを感化、活性化させ、認知行動異常を引き起こしている可能性を示唆する。



**6：統合失調症の死後脳は炎症性サイトカイン活性の亢進と興奮性シナプス分子の発現低下を示す。**

統合失調症の原因は、神経発達に絡んでドパミン神経や興奮性神経伝達などが障害されているという仮説がある。上記の認知行動異常モデルとヒトの統合失調症の関連を探るべく、研究前半期に死後脳病理組織の分子病理学的な解析を実施した。前頭前野を中心にインターロイキン1受容体アンタゴニスト(IL-1RA)の低下や上皮成長因子受容体(EGFR)の発現上昇が観察されている。また、同時にこれらの統合失調症の脳内では、AMPA型グルタミン酸受容体(GluR1)やそれに結合する後シナプス蛋白(SAP97)の低下、加えて前シナプスマーカーであるシナプトフィジンの発現低下が観察される。このようなヒト精神疾患と上記サイトカイン投与モデルでの脳内変化の一致は、これらの動物モデルが統合失調症における脳機能病態を反映している可能性を提示している。

| 分子             | レベル | 脳部位 |
|----------------|-----|-----|
| IL-1RA         | 低下  | 前頭葉 |
| EGFR           | 上昇  | 線条体 |
| BDNF           | 上昇  | 海馬  |
| IL-1b          | 正常  |     |
| GluR1 (AMPA)   | 低下  | 前頭葉 |
| SAP97 (PSD 蛋白) | 低下  | 前頭葉 |
| Synaptophysin  | 低下  | 前頭葉 |
| Synapsin       | 正常  |     |

図5；統合失調症患者脳におけるサイトカイン・受容体のレベル変動と前・後シナプス関連分子の発現異常

## 特記事項

この研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。

本研究課題「脳内サイトカインによる中枢神経機能の制御メカニズム：分子から精神活動へ」の実施した結果、「胎児期・乳幼児期においては、脳血液関門は脆弱であって、ウイルス感染・虚血などの末梢器官の炎症もサイトカインを通して脳発達に強い悪影響を与え、その後の脳機能（認知行動）に永続的で重大な影響を与える。」ことが実験的に証明された。これらの事実は、「発達性認知障害（精神疾患を含む）が極めて身近な疾患であり、誰もが罹患する可能性を示唆している。」として学問的、かつ社会的インパクトを与えたと考える。

製薬企業との共同研究への発展：4件  
精神科臨床研究への展開例：4件  
本研究成果の新聞報道：3件

### < 製薬企業との共同研究への発展 >

本学術創成研究を通して樹立された認知障害動物モデルは、(i)成長後に認知行動異常が発現すること、(ii)その認知障害は動物の一生を通じて慢性的であること、(iii)非定型抗精神病薬が有効であること、(iv)学習記憶能力はほぼ正常であるといった特徴を有する。これまで試験した15種類のサイトカインのうち4種類がこのような認知障害を誘発したが、その認知異常の詳細は個々のサイトカインで微妙にことなっていた。このように上皮成長因子とインターロイキン1を用いたモデル動物の結果を論文として公表したところ、これら動物モデルが統合失調症をはじめとする精神病の治療薬開発の有用であるとして有望視され、製薬企業などからの問い合わせ、共同研究の申し込みがあった。その後、本学術創成の成果は、関連企業との4件の共同研究に発展している。

### < 精神科臨床研究への展開例 >

本研究の成果は、国内ばかりではなく海外からの注目され、ゴードンカンファレンス、アメリカ生物学的精神医学会への招待講演を始め、計10件の国際学会でシンポジウム発表された(下記参照)。結果、精神科領域(臨床)の研究者からも注目を浴び、新規の抗精神病薬の開発を目指す厚生労働省の精神神経委託研究(平成15~17年度)、厚生科学研究(平成18年度~)に発展し、上記の製薬会社との創薬・共同研究ばかりでなく、精神科の臨床医や研究者との共同研究、研究交流につながった。

### < 本研究成果の新聞報道 >

本研究成果に対し新聞社3社から炎症性サイトカインと統合失調症とのかかわり、サイトカインを用いた認知障害モデル動物の有用性、その動物モデルを用いた医薬品開発への応用性についての取材があり、その内容が下記のように新聞掲載された。

読売新聞 2003年2月2日、朝刊第1面(関西版)  
日本経済新聞 2003年2月24日、朝刊24面(全国版)  
科学新聞 2004年12月3日、3面

## 研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号）、最初と最後のページ、発表年（西暦）、及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

### < 英文原著；現在投稿審査中の4編を除く >

- Namba H, Nagano T, Iwakura Y, Xiong H, Jourdi H, Takei N, Nawa H. Transforming growth factor alpha attenuates the functional expression of AMPA receptors in cortical GABAergic neurons. *Mol Cell Neurosci*. Jan 25 Web (2006).
- Seki M, Tanaka T, Sakai Y, Fukuchi T, Abe H, Nawa H, Takei N. Muller Cells as a source of brain-derived neurotrophic factor in the retina: noradrenaline upregulates brain-derived neurotrophic factor levels in cultured rat Muller cells. *Neurochem Res*, **30**:1163-1170 (2005).
- Yokomaku D, Jourdi H, Kakita A, Nagano T, Takahashi H, Takei N, Nawa H. ErbB1 receptor ligands attenuate the expression of synaptic scaffolding proteins, GRIP1 and SAP97, in developing neocortex. *Neuroscience* **136**:1037-1047 (2005).
- Tohmi M, Tsuda N, Mizuno M, Takei N, Frankland PW, Nawa H. Distinct influences of neonatal epidermal growth factor challenge on adult neurobehavioral traits in four mouse strains. *Behav Genet*, **35**:615-629 (2005).
- Inamura N, Nawa H, Takei N. Enhancement of translation elongation in neurons by brain-derived neurotrophic factor: implications for mammalian target of rapamycin signaling. *J Neurochem* **95**:1438-1445 (2005).
- Tsuda N, Tohmi M, Mizuno M, Nawa H. Strain-dependent behavioral alterations induced by peripheral interleukin-1 challenge in neonatal mice. *Behav Brain Res* **166**:19-31 (2005).
- Piao YS, Iwakura Y, Takei N, Nawa H. Differential distributions of peptides in the epidermal growth factor family and phosphorylation of ErbB 1 receptor in adult rat brain. *Neurosci Lett* **390**:21-24 (2005).
- Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, Takei N, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. 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 (2005).
- Yanagi M, Shirakawa O, Kitamura N, Okamura K, Sakurai K, Nishiguchi N, Hashimoto T, Nushida H, Ueno Y, Kanbe D, Kawamura M, Araki K, Nawa H, Maeda K. Association of 14-3-3 epsilon gene haplotype with completed suicide in Japanese. *J Hum Genet* **50**:210-216 (2005).
- Mizuno M, Malta RS Jr, Nagano T, Nawa H. 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 (2004).
- Sugai T, Kawamura M, Iritani S, Araki K, Makifuchi T, Imai C, Nakamura R, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray: impact on glial and neurotrophic gene expression. *Ann N Y Acad Sci* **1025**:84-91 (2004).
- Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci* **24**: 9760-9769 (2004).
- Tohmi M, Tsuda N, Watanabe Y, Kakita A, Nawa H. Perinatal inflammatory cytokine challenge results in distinct neurobehavioral alterations in rats: implication in psychiatric disorders of developmental origin. *Neurosci Res*. 2004 Sep;50(1):67-75.
- Watanabe Y, Hashimoto S, Kakita A, Takahashi H, Ko J, Mizuno M, Someya T, Patterson PH, Nawa H. Neonatal impact of leukemia inhibitory factor on neurobehavioral development in rats. *Neurosci Res*. 2004 Mar;48(3):345-353.
- Namba H, Takei N, Nawa H. Transforming growth factor-alpha changes firing properties of developing neocortical GABAergic neurons by down-regulation of voltage-gated potassium currents. *Neuroscience*. 2003;122(3):637-646.
- Jourdi H, Iwakura Y, Narisawa-Saito M, Ibaraki K, Xiong H, Watanabe M, Hayashi Y, Takei N, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor enhances and maintains the expression of AMPA receptor-associated PDZ proteins in developing cortical neurons. *Dev Biol* **263**(2):216-230 (2003).

**研究成果の発表状況 (つづき)**

- Nagano T, Yanagawa Y, Obata K, Narisawa-Saito M, Namba H, Otsu Y, Takei N, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor upregulates and maintains AMPA receptor currents in neocortical GABAergic neurons. *Mol. Cell Neurosci.* (2003) Oct;24(2):340-56..
- Araki T, Nawa H, Neel BG. Tyrosyl phosphorylation of Shp2 is required for normal ERK activation in response to some, but not all, growth factors. *J Biol Chem.* 2003 Oct 24;278(43):41677-84.
- Araki K, Kawamura M, Suzuki T, Matsuda N, Kanbe D, Ishii K, Ichikawa T, Kumanishi T, Chiba T, Tanaka K, Nawa H. Palmitoylated RING finger ubiquitin ligase and its homologue in the brain membrane. *J. Neurochem* 86:749-762 (2003).
- Inamura N, Nawa H, Takei N. Developmental changes of eukaryotic initiation factor 2B subunits in rat hippocampus. *Neurosci Lett.* 346:117-119 (2003).
- Seki M, Nawa H, Fukuchi T, Abe H, Takei N. BDNF is upregulated by postnatal development and visual experience: Quantitative and immunohistochemical analyses of BDNF in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 44:3211-3218 (2003).
- Toyooka K, Watanabe Y, Iritani S, Shimizu E, Iyo M, Nakamura R, Asama K, Makifuchi T, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. A decrease in interleukin-1 receptor antagonist expression in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Neurosci Res.* 46:299-307 (2003).
- Amada N, Tezuka T, Mayeda A, Araki K, Takei N, Todokoro K, Nawa H. A novel rat orthologue and homologue for the *Drosophila* crooked neck gene in neural stem cells and their immediate descendants. *J Biochem* 133:615-623 (2003).
- Iritani S, Niizato K, Nawa H, Ikeda K, Emson PC. Immunohistochemical study of brain-derived neurotrophic factor and its receptor, TrkB, in the hippocampal formation of schizophrenic brains. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Aug;27(5):801-7.
- Inamura N, Hoshino S, Uchiumi T, Nawa H, Takei N. Cellular and subcellular distributions of translation initiation, elongation and release factors in rat hippocampus. *Mol Brain Res.* 111:165-174 (2003).
- Mizuno M, Yamada K, Takei N, Tran MH, He J, Nakajima A, Nawa H, Nabeshima T. Phosphatidylinositol 3-kinase: a molecule mediating BDNF-dependent spatial memory formation. *Mol Psychiatry.* 8:217-224 (2003).
- Yuhara A, Ishii K, Nishio C, Abiru Y, Yamada M, Nawa H, Hatanaka H, Takei N. PACAP and NGF cooperatively enhance choline acetyltransferase activity in postnatal basal forebrain neurons by complementary induction of its different mRNA species. *Biochem Biophys Res Commun.* 301:344-349 (2003).
- Futamura T, Kakita A, Tohmi M, Sotoyama H, Takahashi H, Nawa H. 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 (2003).
- Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, Agerman K, Haapasalo A, Nawa H, Aloyz R, Ernfors P, Castren E. Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J Neurosci.* 23:349-357 (2003).
- Toyooka K, Iritani S, Makifuchi T, Shirakawa O, Kitamura N, Maeda K, Nakamura R, Niizato K, Watanabe M, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. Selective reduction of a PDZ protein, SAP-97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia. *J Neurochem.* 83:797-806 (2002).
- Futamura T, Toyooka K, Iritani S, Niizato K, Nakamura R, Tsuchiya K, Someya T, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. Abnormal expression of epidermal growth factor and its receptor in the forebrain and serum of schizophrenic patients. *Mol Psychiatry.* 7:673-682 (2002).
- Narisawa-Saito M, Iwakura Y, Kawamura M, Araki K, Kozaki S, Takei N, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor regulates surface expression of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors by enhancing the N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2 interaction in developing neocortical neurons. *J Biol Chem.* 277:40901-40910 (2002).

**研究成果の発表状況（つづき）**

Jourdi H, Nawa H. Basic fibroblast growth factor modulates the expression of PDZ domain-containing proteins in cultured cortical neurons. *Acta Med Biol.* 50: 107-115 (2002).

Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 110:249-257 (2002).

Takai S, Yamada M, Araki T, Koshimizu H, Nawa H, Hatanaka H. Shp-2 positively regulates brain-derived neurotrophic factor-promoted survival of cultured ventral mesencephalic dopaminergic neurons through a brain immunoglobulin-like molecule with tyrosine-based activation motifs/Shp substrate-1. *J Neurochem.* 82:353-364 (2003).

Takei N, Kawamura M, Hara K, Yonezawa K, Nawa H. Brain-derived neurotrophic factor enhances neuronal translation by activating multiple initiation processes: comparison with the effects of insulin. *J Biol Chem.* 276:42818-42825 (2001).

> > > 他、英文総説を含む 10 編

**< 国際学会・シンポジウム発表 >**

Nawa H. (Symposist); In vivo action of ErbB ligands on synaptic development and neurobehavioral consequences; Implication in schizophrenia. In APSN 2006 Conference, Singapore. 7/2-7/5, 2006 (予定).

Nawa H. (Invited Speaker); The postsynaptic functions of BDNF; AMPA receptor translocation, PDZ interaction and translation regulation. In Gordon Conference - Neurotrophic Factors, Newport, USA. 6/8-6/13, 2003.

Nawa H. (Invited Symposist); In Society of Biological Psychiatry Annual Convention, San Francisco, USA. 5/15-5/17, 2003

Nawa H et al. (Symposist); Evaluation of a novel schizophrenia model made by neonatal neurotrophic perturbation. In International Congress on Schizophrenia Research. Colorado Springs, USA. 3/30-4/2, 2003.

Nawa H. (Symposist); Prefrontal abnormality of schizophrenia revealed by DNA microarray. In XII World Congress of Psychiatry, Yokohama, Japan. 8/24-8/29, 2002.

Nawa H. (Invited Speaker); BDNF-dependent subcellular dynamics and stabilization of AMPA receptors in GABAergic neurons. In CNRS-Conference Jacques Monod, Anglet, France. 6/8-6/12, 2002.

Nawa H et al. (Invited Speaker); Brain Neurotrophic factor/Cytokines and Schizophrenia. In Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium (CINP) Regional Meeting, Hiroshima, Japan. 10/2-10/5, 2001.

> > > 他 2 国間交流ミーティングなどで 3 件

**< 国際学会・一般発表 >**

Sotoyama H; Futamura T, Sano T, Kobayashi K, Kakita A, Takahashi H, Someya T, Nawa H. Neurochemical Impacts on neuronal development in a novel animal model for schizophrenia established neonatal EGF treatment. *Soc. Neurosci. Abstr.* 2002 .

>>>他 北米神経科学会と中心に 24 件

**< 国内学会・シンポジウム発表 >**

那波宏之（招待）；サイトカイン刺激による精神疾患モデル動物の作製と評価、分子生物学会年会、横浜、2002

> > > 他 日本神経科学会、日本神経化学会など 30 件

**< 国内学会・一般発表 >**

那波宏之、岩倉百合子、水野 誠、津田法子、鄭 英君、渡部雄一郎、染谷俊幸 Neurotrophic activity of EGF and IL-1 on dopaminergic Neurons and Later later cognitive abnormalities. 第 4 8 回 日本神経化学会福岡大会（福岡市、2005/9）

> > > 他、日本神経科学会、日本神経化学会など 35 件