

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24116007

研究課題名(和文)精神神経免疫相関が関与する精神疾患病態のマイクロエンドフェノタイプの解明

研究課題名(英文) Investigations into psychoneuroimmunology-relevant microendophenotypes of psychiatric disorders

研究代表者

富田 博秋(Tomita, Hiroaki)

東北大学・災害科学国際研究所・教授

研究者番号：90295064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 60,100,000円

研究成果の概要(和文)：A03喜田との共同研究から、心的外傷後ストレス障害モデルマウスにおいて、ミクログリアのサイトカイン産生プロファイルが恐怖記憶の形成・維持のマイクロエンドフェノタイプとして有益であることを特定し、治療薬開発の戦略を確立した。また、A02橋本との胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症モデルマウスを用いた共同研究から、胎生期の母体免疫負荷に伴うグリア細胞関連遺伝子領域のメチル化状態変化を同疾患のマイクロエンドフェノタイプの候補として特定した。更に、精神疾患に関与する免疫細胞サブポピュレーションの特定の技術開発、気分安定薬の薬効に関連する免疫関連マイクロエンドフェノタイプの特定を行った。

研究成果の概要(英文)：An intra-field collaborative research with Kida group (A03) has identified microglial cytokine production profiles as microendophenotypes of formation and maintenance of fear memory utilizing a mouse model of posttraumatic stress disorder. Also, a research with Hashimoto group (A02) has indicated altered methylation pattern of glial cell-related gene loci as the pathogenesis of schizophrenia caused by immune stress on maternal body during a fetal period. Furthermore, technologies to identify subpopulations of immune cells related to psychiatric disorders, and an immune-related microendophenotype relevant to the efficacy of a mood stabilizer were developed.

研究分野：精神医学

キーワード：脳神経疾患 神経科学 遺伝子 ストレス 免疫学 ミクログリア サイトカイン 心的外傷後ストレス障害

1. 研究開始当初の背景

精神神経免疫相関現象の精神疾患病態への関与が示唆されて久しいが、精神疾患のミクログリアや末梢免疫細胞における病態に関連する変化の詳細は不明のままであった。

例えば、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の病態は神経回路のレベルで恐怖記憶の固定化・持続という観点から、動物モデルで精力的に解明が進んでいる一方、これまでに PTSD 罹患者の血液やストレスを与えられたモデル動物の脳における炎症性サイトカインの発現異常が指摘されてきた。アストロサイトともに脳内で炎症性サイトカインを産生するミクログリアは末梢の免疫細胞と類似の由来、機能を持ち、中枢神経内の免疫・炎症制御の中心的役割を担うと考えられているが、近年では、それに加えて、神経細胞のシナプスの刈込を調整する等、神経回路機能調整にも関わっていることが知られてきていた。炎症は精神現象と異なり、ある程度、客観的に把握し得る現象で、末梢の組織でも脳内と共通のメカニズムで炎症が生じることから、脳内の現象を反映する末梢血液中のバイオマーカーを特定する上でも有用な切り口になることが想定された。

一方、近年、精神疾患の末梢血液検体の網羅的分子遺伝学的解析が多く報告されるようになってきているが、血液の細胞構成が多様であること、末梢血の現象が中枢神経病態の何を反映しているかが不明であることは、これらの研究の解釈を困難にしていた。

以上のことより、精神神経免疫相関現象の精神疾患病態への関与に着目して、精神疾患のマイクロエンドフェノタイプを特定し、免疫や炎症に着目した精神疾患病態解明や治療法開発を進めるための研究基盤を構築するための研究企画が望まれた。

2. 研究の目的

本申請研究では精神神経免疫相関現象の病態への関与が示唆される心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、統合失調症、気分障害の末梢血液等の免疫細胞の病態を網羅的分子遺伝学的解析により特定するとともに、免疫細胞の病態変化が中枢神経病態や行動とどのように関連しているかを死後脳研究、動物研究により解明し、本研究により明らかとなるマイクロエンドフェノタイプを利用した精神病態の新規診断方法や治療法の開発を目指して下記の目的で研究を行った。

(1) 心的外傷後ストレス障害のマイクロエンドフェノタイプとしてのミクログリア機能を特定すること

(2) 胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症罹患性惹起メカニズムに関わるエンドフェノタイプを特定すること

(3) 精神疾患に関与する免疫細胞サブポピュレーションの特定の技術を開発すること

(4) 気分安定薬の薬効に関連する免疫関連

マイクロエンドフェノタイプを特定すること

3. 研究の方法

(1) 心的外傷後ストレス障害のマイクロエンドフェノタイプとしてのミクログリア機能の特定

電気刺激による恐怖記憶の形成、固定、維持、消去をマウスの行動観察によるすくみ時間の割合として評価した。恐怖記憶が維持しているマウスと消去したマウスの各マウスから細胞表面マーカー特異的抗体磁気ビーズを用いてミクログリアを単離し、炎症性サイトカイン等のメッセンジャーRNA の発現を定量した。また、得られた知見について、マウスの海馬等の免疫組織染色により、タンパク質発現量に関して検証を行った。

更に、ミクログリアの炎症性サイトカイン産生への抑制効果が知られるミノサイクリンを上記条件のマウスに投与し、ミクログリアの炎症性サイトカイン産生、および、恐怖記憶に及ぼす影響を評価した。

(2) 胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症罹患性惹起メカニズムに関わるエンドフェノタイプの特定

妊娠マウスにウイルスの dsRNA と同様の免疫活性を持つ polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) を投与し、その仔の成長後の行動と脳内の遺伝子発現、DNA メチル化のプロファイルを検証した。更にモデルマウスで得られた胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症罹患性惹起に関わる現象を死後脳組織において検証を行った。

(3) 精神疾患に関与する免疫細胞サブポピュレーション特定のための技術開発

ヒト血液から既知の Th1、Th2 ヘルパーT 細胞特異的な新規細胞表面マーカーを用いた FACS (fluorescence activated cell sorting) により各細胞を単離し、そこから抽出した微量なメッセンジャーRNA を増幅してマイクロアレイ法により網羅的な解析を行い、Th1、Th2 ヘルパーT 細胞特異的な新規細胞表面マーカーを特定した。これらの中には既知のマーカーよりも Th1、Th2 特異性の高いマーカー分子が含まれた。新規マーカーの発現はその特異的抗体を用いてタンパク質レベルでも検証を行った (Plos One. 2014 ; 論文)。

(4) 気分安定薬の薬効に関連する免疫関連マイクロエンドフェノタイプの特定

双極性障害の気分安定薬であるリチウムをマウス、および、ヒト末梢単球由来の樹状細胞に投与して、マウスから細胞表面マーカー特異的抗体磁気ビーズを用いてミクログリアを単離し、マウス・ミクログリアとヒト末梢単球由来の樹状細胞の遺伝子発現への

影響をマイクロアレイで解析した。また、ミクログリア由来の培養細胞で、リチウムによる遺伝子発現変化がリチウムの標的分子として知られているグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素を介した現象であるかの検証を行った。

4. 研究成果

(1) 心的外傷後ストレス障害のマイクロエンドフェノタイプとしてのミクログリア機能の特定

恐怖体験を経験していない対照マウスの脳においては、記憶に関与する海馬において前述のミクログリア細胞全体のうち、炎症性サイトカインである TNF α を産生する活性化ミクログリアは 3 割程度であったのに対し、恐怖記憶固定マウスではその比率が 5 割近くまで上昇した。これに対して、恐怖記憶消去マウスでは TNF α を産生する活性化ミクログリアの比率が 3 割を切るまでに減少した。このことから、恐怖体験の過程でミクログリアの TNF α 産生が高まり、その産生の低下が恐怖記憶の消失と相関していることが示唆された。

上記と同じ方法で恐怖記憶の固定・消去への効果を検証する際に同時にミノサイクリンを投与されたマウスでは、始めから電気刺激を与えられていない対照マウスと同様にほとんど止まることなくずっと動き続け、顕著な恐怖記憶消去の促進効果が認められた。海馬において、炎症性サイトカイン TNF α を産生するミクログリアの比率も恐怖記憶の馴化に伴って 5 割近くから 3 割を切るまでにまでに減少することが再現されたが、ミノサイクリン投与によりその比率は 5 % 前後まで落ちており、ミノサイクリンによる顕著なミクログリア TNF α 産生抑制が観察された。

以上のことから、恐怖記憶の消退にはマウス海馬のミクログリア TNF α 産生亢進の減少が関与していることが示され、ミノサイクリン等のミクログリア TNF α 産生を抑制する薬剤が心的外傷後ストレス障害の病状を改善する可能性が示唆された (Brain Behav Immun. 2017 ; 論文)。

(2) 胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症罹患性惹起メカニズムに関わるエンドフェノタイプの特定

妊娠マウスにウイルスの dsRNA と同様の免疫活性を持つ polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) を投与し、その仔の成長後の行動を検証し、統合失調症モデルマウスとしての行動特性を認めた。雌雄差を認め、特に雌マウスにおいてその行動特性は顕著であった。更に、脳内の遺伝子発現と DNA メチル化のプロファイルを検証したところ、やはり、雌マウスに顕著な変化が観察された。マウスモデルにおける実験結果と死後脳組織での検証により、グリア関連遺伝子のゲノム領域のメチル化と遺伝子発現を

胎生期の母体免疫ストレス負荷による統合失調症罹患性惹起メカニズムに関わるエンドフェノタイプとして特定した。

(3) 精神疾患に関与する免疫細胞サブpopulation 特定のための技術開発

精神疾患に関与する免疫細胞サブpopulation の特定に向けての基盤技術として、精神疾患病態への関与が知られている Th1、Th2 ヘルパー T 細胞特異的な新規細胞表面マーカーを特定した (Plos One. 2014 ; 論文)。本知見は精神疾患に関与する免疫細胞サブpopulation である Th1、Th2 ヘルパー T 細胞を特定するための技術開発に繋がることが期待される。

(4) 気分安定薬の薬効に関連する免疫関連マイクロエンドフェノタイプの特定

双極性障害に有効な気分安定薬リチウムがミクログリアや末梢の分化単球系細胞の補体 C3 の産生を顕著に亢進させることを特定し、リチウム治療の奏功機序、副作用発現機序の解明を進めるとともに、双極性障害のリチウム治療への反応性や副作用出現のバイオマーカーとしての応用の可能性を示唆するエビデンスを得た。また、ミクログリア由来の培養細胞で、リチウムによる遺伝子発現変化がリチウムの標的分子として知られているグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素を介した現象であることを確認した。リチウムの奏功機序、ないし、その副作用発現にリチウムのミクログリアと末梢単球系細胞の補体 C3 産生能への影響が関与しており、末梢単球系細胞の C3 定量により、リチウム療法の治療反応性や副作用発現を予見できる技術開発に繋がる可能性が示唆された (Glia. 2015 ; 論文)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Yu Z, Fukushima H, et. al., Kida S, Tomita H. Microglial production of TNF-alpha is a key element of sustained fear memory. Brain Behav Immun, 査読有, 59, 313-321 (2017)
- ② Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, et. al., Kawashima R. The VEGF gene polymorphism impacts brain volume and arterial blood volume. Hum Brain Mapp, 査読有, [Epub ahead of print] (2017)
- ③ Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. Front Cell Neurosci, 査読無, 10, 144 (2016)
- ④ Sakai M, Takahashi Y, Yu Z, Tomita H. Microglial gene expression alterations in the brains of patients

- with psychiatric disorders. *Adv Neuroimmune Biol*, 査読無, 6(2), 83-93 (2016)
- ⑤ Hashimoto T, Fukui K, Takeuchi H, Yokota S, Kikuchi Y, Tomita H, Taki Y, Kawashima R. Effects of the BDNF Val66Met Polymorphism on Gray Matter Volume in Typically Developing Children and Adolescents. *Cereb Cortex*, 査読有, 26(4), 1795-1803 (2016)
- ⑥ Yu Z, et. al., Tomita H. Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition. *Glia*, 査読有, 63(2), 257-270 (2015)
- ⑦ Moriya Y, Kasahara Y, Hall S, Sakakibara Y, Uhl G, Tomita H, Sora I. Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ -opioid receptor knockout mice. *Psychopharmacology*, 査読有, 232(8), 1471-1482 (2015)
- ⑧ Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, et. al., Kawashima R. Cognitive and neural correlates of the 5-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene in a population lacking the 7-repeat allele. *Neuroimage*, 査読有, 110, 124-135 (2015)
- ⑨ Takeuchi H, Tomita H, Taki Y, Kikuchi Y, et. al., Kawashima R. The associations among the dopamine D2 receptor Taq1, emotional intelligence, creative potential measured by divergent thinking, and motivational state and these associations' sex differences. *Front Psychol*, 査読有, 6, 912 (2015)
- ⑩ Ono C, et. al., Tomita H. Fluorescently activated cell sorting followed by microarray profiling of helper T cell subtypes from human peripheral blood. *Plos One*, 査読有, 9(11), e111405 (2014)
- ⑪ Tomita H, et. al., Bunney WE, Vawter MP. G protein-linked signaling pathways in bipolar and major depressive disorders. *Frontiers in Genetics*, 査読有, 23(4), 1-12 (2013)
- ⑫ Yoneda Y, et. al, Tomita H, et. al., Matsumoto N. Missense mutations in the DNA-binding/dimerization domain of NFIX cause Sotos-like features. *Journal of Human Genetics*, 査読有, 57(3), 207-211 (2012)
- ⑬ Ono S, et. al., Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N. Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *Journal of Human Genetics*, 査読有, 57(6), 338-341 (2012)
- ⑭ Okada T, Hashimoto R, et. al., Tomita H, Ito A, Takeda M. Expression analysis of a novel mRNA variant of the schizophrenia risk gene ZNF804A. *Schizophrenia Research*, 査読有, 141(2-3), 277-278 (2012)
- [学会発表] (計 39 件)
- ① Tomita H. Multi-Faceted Researches into Mental Health Problems after the Great East Japan Earthquake - Towards Development of Precision Medicine for Affected Communities. The 2017 Japan-NIH Joint Symposium, Tohoku University Seiryō Campus, Miyagi. February 17, 2017
- ② Tomita H. Neuroinflammation and mental disorders. HeKKSaGOn - German-Japanese University Network 5th Japanese-German University Presidents' Conference. Karlsruhe, German, September 30, 2016
- ③ Takahashi Y, et. al., Tomita H. Transcriptome responses to lithium in microglia and peripheral blood monocyte. 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, April 5, 2016
- ④ 小松浩、竹内光、菊地淑恵、等、瀧靖之、富田博秋. 統合失調症のリスク変異である OLIG2 遺伝子多型 (rs1059004) が脳白質の神経線維束の拡散異方性に及ぼす影響の検討. 第 11 回日本統合失調症学会. ベイシア文化ホール (群馬) [2016/3/25]
- ⑤ 坂井舞、竹内光、菊地淑恵、小野千晶、兪志前、瀧靖之、川島隆太、富田博秋. CX3CR1 遺伝子多型がヒトの脳構造や脳機能に及ぼす影響～統合失調症の病態への関与の可能性の検討～. 第 11 回日本統合失調症学会. ベイシア文化ホール (群馬) [2016/3/25]
- ⑥ Yu Z, et. al., Tomita H. Lithium stimulates complement component C3 production via GSK-3 inhibition in differentiated monocytic cells. NTNU - Tohoku University Brain Science Exchange Meeting, Tohoku University Seiryō Campus, Miyagi. November 25, 2015
- ⑦ Komatsu H, Takeuchi H, Kikuchi Y, et. al., Kawashima R, Taki Y, Tomita H. Impact of the OLIG2 gene variant rs1059004 on white matter tract integrity and mean cerebral blood flow

- in healthy Japanese subjects. WCPG2015, Toronto, Canada. October 18, 2015
- ⑧ Tomita H. Biological researches into neuropsychiatric conditions at post-disaster settings. HeKKSaGOn Presidents' Conference. Session VII – Japanese-German Neuroscience Research Network, Focusing on Psychosis, Affective Disorders & Related Traits. Tohoku University Katahira Campus, Miyagi, April 17, 2015
- ⑨ 富田博秋. 精神疾患と精神神経免疫相関～その細胞分子生物学的基盤～平成 27 年度生理学研究所研究会「情動の多次元的理解に基づく行動原理の探求」. 生理学研究所 (愛知) [2015/10/8]
- ⑩ 富田博秋. PTSD の生物学的基盤に基づく治療戦略. 指定シンポジウム PTSD 治療の最前線. 第 111 回日本精神神経学会学術総会. リーガロイヤルホテル大阪 (大阪) [2015/6/4]
- ⑪ Tomita H. Microglial involvement in regulation of mood and fear memory. Symposium "Basic and psychological research on microglia". 第 38 回日本神経科学大会. 神戸国際会議場 (兵庫) [2015/7/28]
- ⑫ 笠原好之, 等, 富田博秋. 胎児期のホルモン曝露による将来の情動行動への影響 Hormonal exposure in pregnant mice influences future emotional behavior of the offspring. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸国際会議場 (兵庫) [2015/7/28]
- ⑬ 兪志前, 等, 富田博秋. 気分安定薬の補体・免疫系を介したメカニズム The role of mood stabilizer in the immune complement system. 第 38 回日本神経科学大会. 神戸国際会議場 (兵庫) [2015/7/30]
- ⑭ 富田博秋, 兪志前. リチウム療法奏功機序へのミクログリアの関与. 第 25 回日本臨床精神神経薬理学会. 京王プラザホテル (東京) [2015/10/10]
- ⑮ Tomita H. Glial involvement in the mechanism of action of mood stabilizers and the pathophysiology of bipolar disorder. The 2nd Annual Molecular Psychiatry Meeting, San Francisco, United States. November 8, 2014
- ⑯ Moriya Y, et. al., Tomita H., Sora I. Sex differences in the effects of adolescent social deprivation on alcohol consumption in μ -opioid receptor knockout mice. Society for Neuroscience 2014. Washington DC, United States. November 10, 2014
- ⑰ Kubo Y; et. al.; Tomita H. Differences in responsiveness between methamphetamine and methylphenidate, may reflect the specific developmental characteristics in juvenile DAT KO mice. Society for Neuroscience 2014. Washington DC, United States. November 10, 2014
- ⑱ Yu Z, et. al., Tomita H. Maternal infection in mice leads different DNA methylation and gene expression between male and female offspring, Society for Neuroscience 2014. Washington DC, United States. November 10, 2014
- ⑲ Tomita H. Psychosocial impact of Great East Japan Earthquake on the elderly and the neuroimmune bases of PTSD. Joint Congress of 19th Japan Congress of Neuropsychiatry and 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology. Tsukuba International Congress Center, Ibaraki. October 3, 2014
- ⑳ 富田博秋. 精神神経免疫相関が関与する精神疾患病態のマイクロエンドフェノタイプの解明. 平成 26 年度包括脳ネットワーク冬のシンポジウム 新学術領域研究「精神神経疾患研究の現状と展望: 新学術 5 領域の相互理解・連携を目指して」東京医科歯科大学湯島キャンパス (東京) [2014/12/11]
- ㉑ 久保有美子, 等, 富田博秋. ドーパミントランスポーター欠損マウスの ADHD 様行動における発達段階特異的な薬剤応答性. 第 36 回日本生物学的精神医学会/第 57 回日本神経化学学会大会合同年会. 奈良県文化会館 (奈良) [2014/9/30]
- ㉒ 森屋由紀, 等, 富田博秋. 早期社会的隔離ストレスにおけるアルコール摂取量変化への μ オピオイド受容体の関与. 第 36 回日本生物学的精神医学会/第 57 回日本神経化学学会大会合同年会. 奈良県文化会館 (奈良) [2014/9/30]
- ㉓ 兪志前, 等, 富田博秋. 胎生期免疫ストレスがエピゲノムを介して精神行動に及ぼす影響の特定. 第 37 回日本神経科学大会. パシフィコ横浜 (神奈川) [2014/9/12]
- ㉔ 富田博秋. 心的外傷性ストレス障害のメカニズム解明に向けた臨床研究と基礎研究の融合. シンポジウム 4SY14 「農芸化学における精神疾患のマイクロエンドフェノタイプ」日本農芸化学会 2014 年度 (平成 26 年度) 大会. 明治大学外部リンク 生田キャンパス (神奈川) [2014/3/30]
- ㉕ Tomita H. Biological Approaches to Posttraumatic Stress Reactions after Disaster. Symposium "Biology of PTSD". 第 6 回日本不安障害学会学術大会. 東京大学 本郷キャンパス (東京)

- [2014/2/1]
- ②⑥ Yu Z, Ono C, Aiba S, Sora I, Tomita H. Lithium stimulates chemokine production in monocytic cells via GSK-3 inhibition. Society for Neuroscience 2013. San Diego, United States. November 10, 2013
- ②⑦ Yu Z, Ono C, Aiba S, Sora I, Tomita H. Lithium stimulates chemokine production in monocytic cells, 3th Asian College of Neuropsychopharmacology, Beijing, China, September 29, 2013
- ②⑧ Yu Z, Ono C, Fukushima H, Kida S, Tomita H. Gene expression profiling of monocytic cells in memory reconsolidation and extinction of contextual fear, 11th World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto International Conference Center, Kyoto. June 24, 2013
- ②⑨ 富田博秋. 心的外傷後ストレス反応形成メカニズム解明に向けた生物学的研究の動向. 合同シンポジウム3「PTSDの神経生物学的メカニズムと治療薬開発の可能性」第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会. 沖縄コンベンションセンター（沖縄）[2013/10/25]
- ③⑩ 兪志前, 小野千晶, 福島穂高, 喜田聡, 富田博秋. 恐怖記憶の消去に伴うミクログリアにおける遺伝子発現変化の網羅解析第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会. 沖縄コンベンションセンター（沖縄）[2013/10/24]
- ③⑪ Yu Z, et. al., Tomita H. Gene expression profiling of microglia in memory reconsolidation and extinction of contextual fear. 2013年度 包括脳ネットワーク夏のワークショップ. 名古屋国際会議場（愛知）[2013/8/29]
- ③⑫ Yu Z, et. al., Tomita H. Postmortem brain pH have significant impact on gene expression profiles. 第36回日本神経科学大会、第56回日本神経化学学会大会. 国立京都国際会館（京都）[2013/6/20]
- ③⑬ 富田博秋. 災害精神医学に関する研究の課題. シンポジウム18「災害関連精神医学・医療の展望と課題」（東日本大震災特別委員会2）第109回日本精神神経学会 学術総会. 福岡国際会議場（福岡）[2013/5/24]
- ③⑭ 富田博秋. 災害による心的外傷後ストレス反応の生物学的研究. シンポジウムD-3「トラウマの生物学的研究の現在と将来」第12回トラウマティック・ストレス学会. 帝京平成大学池袋キャンパス（東京）[2013/5/12]
- ③⑮ 兪志前、等、富田博秋. 死後脳研究におけるpH評価の方法論の検討. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会. 日本生物学的精神医学会合同ミニシンポジウム. タワーホール船堀（東京）[2013/4/25]
- ③⑯ Ono C, Yu Z, Ishii N, Tomita H. Gene expression profiling of specific immune cells in peripheral blood samples as a tool for neuropsychimmunological bases of traumatic stress-related diseases. International Society for Traumatic Stress Studies 28th Annual Meeting, Los Angeles, United States. October 31-November 1, 2012
- ③⑰ Yu Z, Ono C, Tomita H. Molecular conformational changes in microglia and differentiated monocytic cells induced by therapeutic concentrations of lithium. Collegium internationale neuro-psychopharmacologicum 28th congress, Stockholm, Sweden. June 3-7, 2012
- ③⑱ Yu Z, Ono C, Aiba S, Sora I, Tomita H. Therapeutic concentration of lithium stimulates immune related gene expressions in differentiated monocytic cells. 第22回日本臨床精神神経薬理学会/第42回日本神経精神薬理学会・合同年会. 栃木総合文化センター（栃木）[2012/10/18]
- ③⑲ Yu Z, Ono C, et. al., Tomita H. The influence of pH and RNA integrity on postmortem brain gene expression profiles. 第34回日本生物学的精神医学会. 神戸国際会議場（兵庫）[2012/9/29]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田 博秋 (TOMITA, Hiroaki)
 東北大学・災害科学国際研究所・教授
 研究者番号：90295064

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

兪 志前 (YU, Zhiqian)
 東北大学・災害科学国際研究所・助教
 研究者番号：60451639