

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09815

研究課題名(和文) 遺伝・環境要因相互作用のPTSDへの影響とその病態の解明

研究課題名(英文) The effect of gene-environmental interactions on PTSD

研究代表者

戸田 裕之 (Toda, Hiroyuki)

防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・精神科学・講師)

研究者番号：00610677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：シャトル箱法によるラットPTSDモデルを用いて、遺伝と環境のPTSDに与える影響について検討した。母子分離ストレスは、ストレスに脆弱であるFischer344ラットに全般性の低活動を引き起こし、Wistarラットでは学習性無力状態が増加した。自発運動と玩具はPTSD行動の改善に同等の作用を示したが、自発運動は神経栄養因子を介して、玩具はストレス視床下部・下垂体・副腎系を介して行動を改善している可能性が示された。拘束ストレスを組み合わせた実験で、母子分離ストレスのストレス脆弱性はHPA系の調整因子である、FKBP5が重要な役割を担っている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of genetic and environmental factors on post-traumatic stress disorder (PTSD) and its molecular biological mechanism using rat PTSD model. Fischer 344 rats, which are vulnerable to stress, caused low general activity exposed to the maternal separation stress. Otherwise, Wistar rats increased the depressive symptoms. Running wheel (RW) and toy rotation ameliorated avoidance/numbing-like behaviors, induced learning of avoidance responses, and improved depressive-like behaviors in traumatized rats. The RW increased the hippocampal mRNA expression of neurotrophic factors. Toys rotation influenced FK506 binding protein 5 (FKBP5) mRNA expression, which is believed to be a regulator of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis system, in the hippocampus and amygdala. Also, it is suggested that FKBP5 may play an important role in the stress vulnerability in maternal separation stress using the immobilization stress paradigm.

研究分野：精神科

キーワード：PTSD 環境富化 母子分離ストレス 神経栄養因子 FKBP5 サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでの研究で、シャトル箱法によるラット post-traumatic stress disorder モデル(以下、PTSD モデル)を考案して、その有用性を示してきた。PTSD のトラウマに相当する逃避不能フットショック (inescapable foot-shock, IS) を負荷し、2 週間後に同じシャトル箱システムを用いて、回避逃避試験セッションを実施する。この PTSD モデルは、ヒト PTSD に認める、過覚醒症状と回避・麻痺症状といった、相反する 2 方向性の行動変化を認める点や、selective serotonin reuptake inhibitors、環境富化、電気けいれん療法によって PTSD 様の行動の改善を認め、慢性変動ストレスによって PTSD 様行動が悪化する点など、表面妥当性、予測妥当性と構成概念妥当性を有しており、世界的に広く用いられている single prolonged stress モデルなどと比較しても PTSD の動物モデルとしての妥当性は同等に高いと考える。Fischer344 ラットはストレス脆弱性ラットとして知られ、急性ストレスに対して過敏で、不安反応も亢進していることが分かっている。本 PTSD モデルにおいても、Fischer344 ラットは PTSD に類似する 2 方向性行動変化が Wistar ラットと比較して亢進しており、さらに慢性変動ストレスによってその変化が大きくなることが分かっている。また、申請者らはこれまでに、ラット母子分離 (Maternal separation, MS) ストレスを用いた研究で、幼少期のストレスによって、扁桃体の neurotensin receptor 1 のプロモーター領域のメチル化が生じ生後恐怖記憶の消去過程の障害に寄与している可能性や、レチノイン酸受容体のプロモーター領域のメチル化が生じ海馬歯状回の神経前駆細胞の神経への分化を抑制している可能性を指摘している。

2. 研究の目的

本研究では、以上の結果を参考にして、遺伝要因の PTSD への影響を検討するために、通常の実験に用いられる Wistar ラットとストレスに対して脆弱である Fischer344 ラットの 2 種類の異なった雄性ラットを用いた実験を行った。環境要因の PTSD への影響を検討するために、母子分離ストレス、環境富化モデルを用いて、本 PTSD への行動への影響を検討した。脳内の分子生物学的なメカニズムを検討するために、海馬、扁桃体、前頭前皮質の mRNA を抽出して遺伝子発現量を測定した。解析を行った遺伝子は、神経可塑性に重要な役割を担っているとされている Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) を始めとする神経栄養因子、ストレス応答回路の一つである視床下部・下垂体・副腎 (HPA) 系の調節因子として近年注目されている FK506 binding protein 51 (FKBP5) などである。さらには、PTSD の病態に炎症性サイトカインが関与しているとの報告がなされているた

め、PTSD 行動測定後の末梢血のサイトカインも測定した。

3. 研究の方法

(1) 動物

雄性の 6 週齢 Wistar ラット、Fischer344 ラットと妊娠 14 日目ラットを購入して (Clea, Japan)、以下の実験に用いた。明暗周期、温度、湿度はコントロールされ (24、55%)、食餌と水は自由に摂取できるような環境で飼育された。全ての動物の扱いは NIH Methods and Welfare Consideration in Behavioral Research with Animal (<http://www.nimh.nih.gov/researchFunding/animals.cmf>) に基づいて行われた。また本研究は防衛医科大学校動物実験倫理委員会の承認のもとに行われた。

(2) 母子分離ストレス

9 時~17 時に生まれた仔ラットは出産日を生後 0 日目、17 時~9 時に生まれた仔ラットは出産日を生後 1 日目とした。生後 2 日目に、仔ラット間の差異を少なくするために、仔ラットを全て集めて雄性仔ラットを 8~9 匹、雌性仔ラットを 2~1 匹、合計 10 匹を母ラット 1 匹に対して割り当て、そのケージに戻した。生後 2~14 日目の 9 時半~12 時半の間に、MS ストレス負荷を行った。MS 群では、最初に母ラットを他のケージに移して、仔ラットを紙製床敷が敷き詰められたプラスチック製の箱に移し、30 に設定した保温箱の中で 3 時間母ラットと分離した。その後、仔ラットを元のケージに戻してから、母ラットを同ケージに戻した。MS ストレスの間は、仔ラット同士は分離せずに扱った。通常飼育 (animal facility rearing, AFR) ラットをコントロール群とし、動物実験施設担当者が週に 1 回ケージ交換を行った。以下の実験では、雄性仔ラットのみ使用し、行動実験、拘束ストレスを 9 週齢目で実施した。

(3) 環境富化

Environmental enrichment (EE) 群、Running Wheel (RW) 群、toys 群は大きいケージ (40 × 54 × 30 cm) に道具を入れて 6 匹で飼育した。道具は、EE 群は 2 つの木のブロック (大; 5 × 5 × 5 cm、中; 3.8 × 3.8 × 3.8 cm、小; 3.1 × 3.1 × 3.1 cm)、2 つの玩具 (9.5 cm の骨の形をしたプラスチック; 緑の風味なし、ベーコン風味、ナチュラル風味の 3 種類、7.7 cm の円筒形プラスチック; サイクロンチュー)、小屋 (赤、幅 15 cm、高さ 3.5 cm)、待避所 (幅 9 cm、長さ 15 cm の四角の筒。赤、黄、青の 3 色)、トンネル (直径 7.5 cm、長さ 15 cm の円の筒。赤、黄のプラスチック製 2 種類と、紙製の計 3 種類)、クローボール (直径 10 cm の球状のプラスチックに直径 6 cm の穴があいている。赤、黄の 2 色) (Animec、東京)、回し車 (幅 10 cm、直径 24 cm) (Sanko、東京) の 9 つとした。RW 群は回し車 1 つのみ、toys

群は回し車以外の8つを入れた。道具は週2回交換した。CT群は標準サイズの飼育ケージ(25 × 40 × 20cm)に3ないし4匹で飼育した。全ての動物は床敷や道具を交換するために必要なとき以外のハンドリング操作は行わなかった。

(4) シャトル箱を用いた PTSD モデル

7週齢のラットに PTSD のトラウマ体験に相当する逃避不能ストレス (Inescapable stress, IS) を与えた。ビデオカメラでモニターされたシャトル箱 (MED Associates, Albans, 米国) を薄暗い環境下に設置した。シャトル箱 (20 × 46 × 20cm) は開閉式のゲート版によって2部屋に仕切られている。床はステンレス製の棒でできており (1cm 間隔で 26 本) そこから電撃フットショックが伝わることになっている。シャトル箱の中央ゲートを閉じ、左の部屋において逃避不可能な状態で、15 秒間持続する 0.8mA の電撃フットショックを、各々のフットショックの間隔を平均 15 (±7.5) 秒に設定し、合計 60 回、30 分間にわたり、強制的かつ無作為の間隔で与えた。この際、側壁のシグナルランプは常時消灯されたままであり、ラットには条件刺激が一切呈示されないようになっている。

IS 負荷の 15 日後、全てのラットは IS 負荷に用いたシャトル箱で回避・逃避試験を行った。シャトル箱の中央ゲートは常に開かれており、壁にはラットの位置や動きを感知する 4 つのセンサーがついている。回避・逃避試験の前の 5 分間、シャトル箱に対する順応期間が与えられ、両方の区画を行き来できる。順応期間中の中央ゲート通過数を「順応期門通過数」として記録された。5 分間の順応後、セッションが開始される。側壁にシグナルランプがあり、各フットショックの 5 秒前に光刺激が条件刺激として与えられる。5 秒後フットショックが 0.8mA で最大 15 秒与えられる。条件刺激中、あるいはフットショック中にラットが隣の区画へ移動した場合、即座にそのセッションは終了し、光刺激とフットショックは止まる。ラットが隣の区画へ移動できなかった場合、15 秒間で光刺激とフットショックは終わる。セッションは 3 つに区切られる。条件刺激 5 秒間、最大 15 秒間のフットショック、15 ± 7.5 秒間のランダムな次のセッションまでの間隔、である。この一連のセッションは計 80 回行われた。5 分間の順応期のゲート通過数を「順応期のゲート通過数 (crossing during the adaptation period)」と、もしラットが隣の区画へ移動した場合その回数を「回避 (avoidance)」と、隣の区画へ移動した場合その回数を「ショック間、門通過数 (unnecessary crossing)」と、全てのフットショック刺激時間を合わせて「総刺激時間 (total stimulation duration)」として記録した。

(5) 拘束ストレス

9 週齢の MS 群と AFR 群に対して、Decapi Cone (Braintree Scientific Inc., MA, 米国) による 30 分間の拘束ストレスを午前中に実施した。拘束開始時点から 30 分、60 分、120 分、180 分で断頭して、海馬、扁桃体、前頭前皮質を採取した。また同時に、非拘束群の AFR 群と MS 群に、午前 8 時と午後 4 時に断頭して、同 3 部位を採取した。

(6) リアルタイム PCR

海馬、扁桃体、前頭前皮質それぞれから、RNeasy Lipid Tissue Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて全 RNA を抽出した。全 RNA は Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche, Mannheim, Germany) を用いて cDNA に逆転写した。Light Cycler 480 SYBR Green I Master Mix (Roche) を用いて、Light Cycler 480 (Roche) にてリアルタイム PCR を行った。全ての試料は三重測定した。PCR の条件は 50 2 分と 95 10 分の後、95 15 秒と 60 1 分を 40 サイクルとした。Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) をコントロール遺伝子として使用した。測定サンプルは、コントロール遺伝子と同時に PCR 反応を行った。測定サンプルの相対濃度は、標準曲線を用いて計算し、代表的な神経栄養因子として BDNF、Nerve growth factor (NGF)、Glial-cell derived neurotrophic factor (GDNF)、Vascular endothelial growth factor (VEGF)、Fibroblast growth factor-2 (FGF-2)、Epidermal growth factor (EGF) そして FKBP5 の相対濃度を GAPDH の相対濃度で除して割合を計算した。

(7) 網羅的サイトカイン測定

BIO-RAD 社の Bio-Plex を用いて EPO, G-CSF, GM-CSF, GRO, IFN- γ , IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, M-CSF, MCP-1, MIP-1 α , MIP-3, RANTES, TNF- α , VEGF を網羅的に測定した。

(8) 統計解析

統計解析は SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて行った。有意水準を $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 母子分離ストレスの Wistar ラットと Fischer344 ラットの PTSD モデルに与える影響

Wistar ラットとストレスに脆弱である Fischer344 ラットに MS ストレスを負荷して、シャトル箱を用いた PTSD モデルにより行動を評価した。元来ストレス脆弱性を有する Fischer344 ラットは、MS によってさらに強いストレス脆弱性が惹起された結果、従来の逃避不能フットショックストレス (IS) 負荷によって PTSD 様の行動変化を通り越し、抑

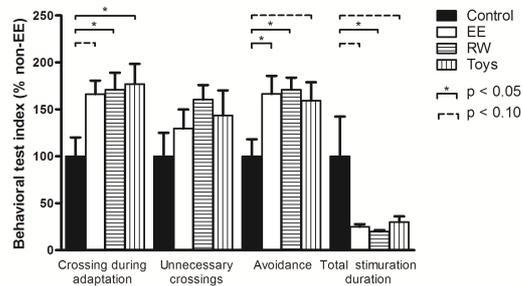


図 1. 環境富化の PTSD 様行動に与える影響

うつ的な全般性の低活動が引き起こされ、過活動性の PTSD 様行動が却って抑制された。一方、Wistar ラットに母子分離ストレスを負荷すると、シャトル箱を用いた PTSD モデルにより学習性無力状態を呈した。学習性無力はうつ症状の指標とされており、幼少期に逆境的な環境で養育されたラットは成体時に強いストレスがかかるとうつ状態を呈すると考えられた。脳組織から mRNA を抽出してリアルタイム PCR 法で mRNA の発現量を測定したところ、母子分離ストレスにより、前頭前野での BDNF の低下、海馬での FKBP5 の上昇などを認めた。

(2) 環境富化の構成要素の PTSD モデルに与える影響

我々はこれまでの研究で、ラットは好ましい環境で飼育される (EE) と、レジリエンスを獲得して PTSD 様行動を予防するとの結果を得ている。ラット EE モデルは通常の飼育ラットより大きなケージを用いて、ケージ内に、運動を促進するための回転輪と玩具を設置するのであるが、近年、運動と玩具とでは

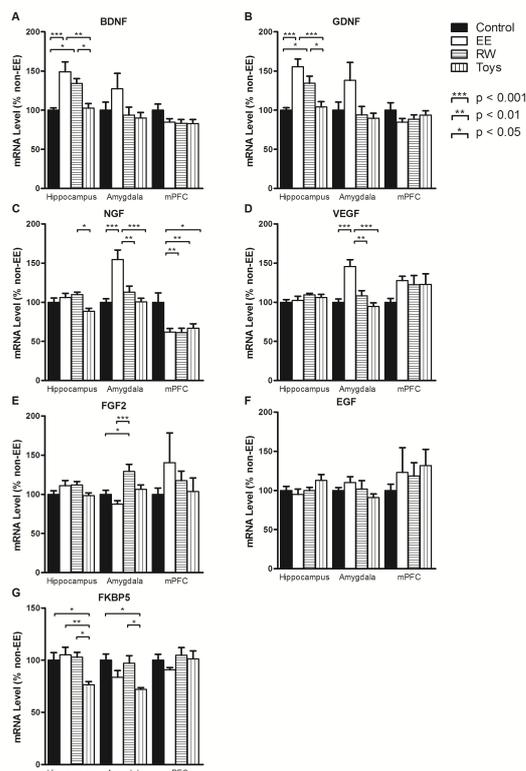


図 2. 環境富化の mRNA 発現量に与える影響

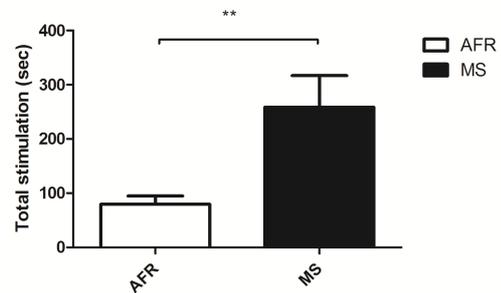


図 3 母子分離ストレスのシャトル箱行動測定

レジリエンスに対する影響、そのメカニズムが異なるのではないかと報告がなされている。そこで、我々は、通常飼育群、運動と玩具を入れた EE 群 (EE 群)、回転輪のみの EE 群 (回転輪群, RW 群)、玩具のみの EE 群 (玩具群, toys 群) とに分けて、シャトル箱を用いた PTSD 行動解析を行った。そうしたところ、EE 群、回転輪群、玩具群の全てで通常飼育群と比較して PTSD 様行動の改善を認めたが、EE 群、回転輪群、玩具群間での行動改善の差は認めなかった (図 1)。一方、海馬、扁桃体、前頭前野の脳組織を切り出してリアルタイム PCR 法にて遺伝子発現量の比較を行ったところ、EE 群、回転輪群では海馬の BDNF や GDNF などの栄養因子が増加しており、玩具群では海馬と扁桃体の FKBP5 が低下していた (図 2)。以上の結果より、運動と玩具は PTSD モデルにおいてレジリエンスの改善に差はないが、運動は BDNF や GDNF などの栄養因子を介して、玩具は FKBP5 を介してレジリエンスを獲得している可能性が示唆された。

(3) 母子分離ストレスのストレス脆弱性を引き起こす機序の検討

(1)で述べたように MS ストレスを負荷された成体ラットは通常飼育のラットと比較して、シャトル箱を用いた PTSD モデルにおいてうつ症状と考えられる学習性無力状態が顕著に増加する (図 3)。同 PTSD モデルはモデルの特性上ラットが受けるストレスが不均質であるため、遺伝子発現等の変化が、行動評価時に受けたストレスの影響なのか行動変化の原因となる遺伝子変化なのかの判別が難しい。そのため、母子分離ストレスが PTSD モデルで引き起こすストレス脆弱性の脳内分子メカニズムを解明するために、母子分離ストレスと均質なストレスを負荷できる拘束ストレスを組み合わせた実験系を行った。MS ラット、AFR ラットの両方で、海馬、扁桃体、前頭前野で FKBP5 は拘束ストレス負荷後、120 分、180 分の時点で増加していた。また、MS ラットは AFR ラットと比較して、海馬で 120 分後、前頭前野で 180 分後、FKBP5 が有意に増加していた (図 4)。FKBP5 はストレス応答回路の一つである HPA 系の調節因子として近年注目されており、急性のストレスがかかると heat shock protein 90 と相互作用してグルココルチコイドとグルココルチ

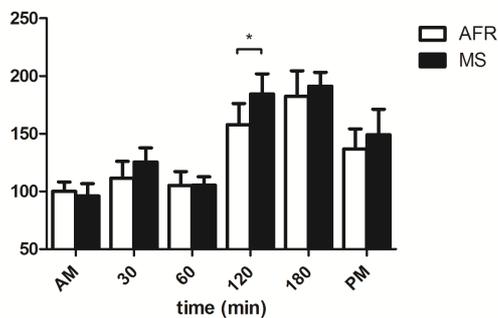


図4 母子分離ストレス、拘束ストレスの海馬 FKBP5 への影響

コイドレセプター (GR) との親和性低下させ、HPA 系の負のフィードバックを低下させる。一方、核内に移行した GR は、FKBP5 の glucocorticoid response elements (GREs) と結合して FKBP5 の転写を促進することにより GC 活性に負のフィードバックをかけることが示されている。HPA 系の負のフィードバックの低下は持続的な高グルココルチコイド状態を引き起こしてストレス脆弱性に繋がることが分かっている。このことから、我々の実験における母子分離ストレスでは、急性のストレスを受けた際に、FKBP5 の機能亢進による HPA 系の負のフィードバック機構の障害が生じてうつ様行動の原因となる可能性が考えられた。

(4) 逆境的養育環境と成体後のストレスの炎症性サイトカインへの影響

虐待的養育環境 (Early Life Stress; ELS) は、うつ病や PTSD などの精神障害の発症・難治化を促進する重要な因子とされている。炎症性サイトカインとの関連は、その生物学的な病態の一つとして検討されてきた。動物実験においては、ELS に暴露されると成体後の感染等の刺激により IL-1, IL-1, IL-6, TNF, IL-12, IFN などが上昇するため、ELS は成体後のストレス (Adult Life Stress; ALS) によるサイトカインの変動を増幅する可能性が指摘されている。本研究では MS を ELS とし、シャトル箱法の逃避不能フットショック (IS) を ALS とし、MS(-)IS(-)、MS(+)IS(-)、MS(-)IS(+)、MS(+)IS(+) の 4 群で血漿中の各種サイトカインを測定し、ELS と ALS の影響を検討した。方法で述べたサイトカインを 2-way ANOVA で検定したところ IS の主効果は G-CSF, GRO/KC, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, MCP-1, MIP-3, RANTES, VEGF で有意であった。MS の主効果は IL-7, GRO/KC で有意であり、MS と IS の交互作用は IL-7, IL-18, GRO/KC で有意であった。GRO/KC は chemokine (C-X-C motif) ligand 1 (CXCL1) と呼ばれ、Imipramine の抗炎症効果に CXCL1 の発現抑制が関与するという報告や neural precursor cells を用いた研究で oligodendrocyte への maturation を促進する

との報告がなされている。本研究結果からは MS が CXCL1 の発現を低下させることによって oligodendrocyte への maturation を抑制する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Tanichi M, Toda H, Shimizu K, Koga M, Saito T, Enomoto S, Boku S, Asai F, Mitsui Y, Nagamine M, Fujita M, Yoshino A: Differential effects of voluntary wheel running and toy rotation on the mRNA expression of neurotrophic factors and FKBP5 in a post-traumatic stress disorder rat model with the shuttle-box task. *Biochemical and biophysical research communications* 501:307-312, 2018

Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A: Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 72:3-12, 2018

〔学会発表〕(計 15 件)

谷知正章, 戸田裕之, 清水邦夫, 斉藤拓, 浅井史穂, 三井由美, 榎本真悟, 長峯正典, 吉野相英, 環境富化されたシャトル箱法 PTSD モデルラットの回避麻痺行動改善は、海馬の BDNF mRNA と正の相関を示す, 第 63 回防衛衛生学会(東京), 2018.2

谷知正章, 戸田裕之, 斉藤拓, 榎本真悟, 浅井史穂, 三井由美, 澤村岳人, 長峯正典, 藤田真敬, 清水邦夫, 吉野相英, 母子分離ストレスが成獣後のストレス反応性に及ぼす影響, 第 36 回躁うつ病の薬理生化学的研究懇話会, 東京, 2017.10

谷知正章, 戸田裕之, 榎本真悟, 斉藤拓, 浅井史穂, 三井由美, 長峯正典, 徳野慎一, 清水邦夫, 吉野相英, シャトル箱法による PTSD モデルラットに学習性無力様行動変化をもたらした、母子分離ストレスの炎症性サイトカインに与える影響, 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.09

清水邦夫, 谷知正章, 榎本真悟, 斉藤拓, 戸田裕之, 長峯正典, 澤村岳人, 重村淳, 丹生谷正史, 吉野相英, トラウマ体験前の生活環境が快適か劣悪かによって、その後の PTSD の発症や症状に差がでるのか?, 第 16 回日本トラウマティックストレス学会, 東京, 2017.06

谷知正章, 戸田裕之, 斉藤拓, 榎本真悟, 長峯正典, 重村淳, 清水邦夫, 吉野相英, 幼少期のネグレクト体験が、成人期のトラウマ体験による抑うつ反応を増強する, 第 16 回日本トラウマティ

ックストレス学会, 東京, 2017.06
谷知正章, 戸田裕之, 清水邦夫, 榎本真悟, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, シャトル箱法による PTSD モデルラットに対する環境富化の効果には、ランニングホイールと玩具の両方が必要, 第 62 回防衛衛生学会, 東京, 2017.02
谷知正章, 戸田裕之, 清水邦夫, 榎本真悟, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, 母子分離ストレスがシャトル箱法による PTSD モデルラットへ及ぼす学習性無力様行動変化と BDNF mRNA 発現量への影響, 第 62 回防衛衛生学会, 東京, 2017.02
谷知正章, 戸田裕之, 清水邦夫, 榎本真悟, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, 母子分離ストレスはシャトル箱法による PTSD モデルパラダイムにおける学習性無力行動を増強する, 第 38 回日本生物学的精神医学会 第 59 回日本神経化学会大会合同年会, 福岡, 2016.09
谷知正章, 清水邦夫, 榎本真悟, 戸田裕之, 高橋知久, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, シャトル箱法による PTSD モデルラットに対する EE 処置におけるランニングホイールの役割, 第 46 回日本神経薬理学会年会, ソウル, 大韓民国, 2016.07
Tanichi M, Toda H, Enomoto S, Shimizu K, Nagamine M, Saito T, Uenoyama M, Aihide Y, Learned helplessness induced by maternal separation of an animal model of PTSD using a shuttle box in rats and levels of BDNF in the hippocampus and the medial prefrontal cortex, Neuroscience 2016, San Diego, USA, 2016.11
戸田裕之, 母子分離ストレスの炎症性サイトカインに与える影響, 第 3 回サイコグリア研究会, 米子, 2016.05
谷知正章, 清水邦夫, 榎本真悟, 戸田裕之, 高橋知久, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, シャトル箱を用いた PTSD モデルラットの環境富化による行動回復はランニングホイールが主要な役割を担う, 第 61 回防衛衛生学会, 東京, 2016.02
谷知正章, 清水邦夫, 榎本真悟, 戸田裕之, 高橋知久, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, シャトル箱法による PTSD モデルラットに対して母子分離ストレスがもたらす学習性無力様の行動変化, 第 61 回防衛衛生学会, 東京, 2016.02
Tanichi M, Toda H, Enomoto S, Shimizu K, Uenoyama M, Nibuya M, Yoshino A, Impacts of maternal separation on an animal model of posttraumatic stress disorder using a shuttle box in rats, Neuroscience 2015, Chicago, USA,

2015.10
谷知正章, 清水邦夫, 榎本真悟, 戸田裕之, 高橋知久, 長峯正典, 丹生谷正史, 吉野相英, ランニングホイール玩具(自発運動量を促進する)を抜いた環境富化処置がシャトル箱法による心的外傷後ストレス障害モデルラットの特異な行動に与える影響, 第 45 回日本神経精神薬理学会 第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 2015.09

〔図書〕(計 1 件)

戸田裕之, 医薬品ジャーナル社, うつ病臨床のこんな疑問に答える-脳科学からのアプローチ-第 2 章うつ病発症に幼少期のストレスは関係がありますか? -幼少期ストレスとうつ病 p.22-30、2016.12

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)なし

取得状況(計 0 件)なし

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

戸田 裕之(Toda, Hiroyuki)
防衛医科大学学校・精神科学講座・講師
研究者番号: 00610677

(2)研究分担者

清水 邦夫(SHIMIZU, Kunio)
防衛医科大学学校・行動科学部門・教授
研究者番号: 00531641
丹生谷 正史(NIBUYA, Masashi)
東北医科薬科大学・精神科学・講師
研究者番号: 00228256

(3)連携研究者

鈴木 豪(SUZUKI, Go)
独立行政法人宇宙航空研究開発機構・主任
医長

研究者番号: 50649035

朴 秀賢(BOKU, Shuken)

神戸大学大学院医学研究科精神医学分野・講師

研究者番号: 60455665

(4)研究協力者

谷知 正章(TANICHI, Masaaki)

斉藤 拓(SAITO, Taku)