

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08924

研究課題名(和文) タンパク質合成・分解異常に着目した自閉症スペクトラム発症の分子機序解明

研究課題名(英文) Study of molecular mechanisms of autism spectrum disorders focussing on protein synthesis and proteolysis

研究代表者

笠井 慎也 (KASAI, Shinya)

公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員

研究者番号：20399471

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)：Tsc2ヘテロ遺伝子欠損マウス(Tsc2(+/-))は、脳湿重量の低下を呈し、microglia細胞およびglutamatergic細胞数の変化が示唆された。Tsc2(+/-)マウスの脳で有意に発現変化している遺伝子のほとんどは発現が亢進しており、遺伝子の転写・翻訳機能が亢進していると考えられる。これら遺伝子群は、炎症反応や細胞分化・組織新生に関する転写産物を多く含んでいた。自閉症を高頻度で併発する結節性硬化症の原因遺伝子のヘテロ遺伝子欠損であるTsc2(+/-)マウスの脳ではタンパク質合成が亢進し、脳重量が増え、悪性新生物や組織新生、炎症反応が起きやすい状態にあると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により分子・細胞メカニズムを明らかにした脳形態変化は、結節性硬化症に併発する自閉症のみならず、自閉症全体の約30%で共通して引き起こされていると考えられており、自閉症における脳病態解明に大きく寄与すると考えられる。また、自閉症の中間表現型である「脳形態異常」の改善薬は、社会的相互作用の異常など自閉症の主要な表現型に対しても奏功する可能性があることから、新しいコンセプト・分子標的の自閉症治療薬開発に繋がると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Tsc2 heterozygous knockout (Tsc2(+/-)) mice exhibited lower wet weight of brain. Regarding for microglial cells and glutamatergic neurons, the expression levels of multiple genes encoding marker molecules were changed in Tsc2(+/-) brains. Expression levels of 1,100 transcripts, accounting for approximately 4.5% of analyzed transcripts, were altered in Tsc2(+/-) mouse brains and reversed by rapamycin. These transcripts were enriched in neoplasm formation, cell differentiation and inflammation. Our findings suggested that increased transcription and translation of genes increase brain wet weight and propensity for tumorigenesis, cell differentiation and inflammation in Tsc2(+/-) brain.

研究分野：神経精神薬理学

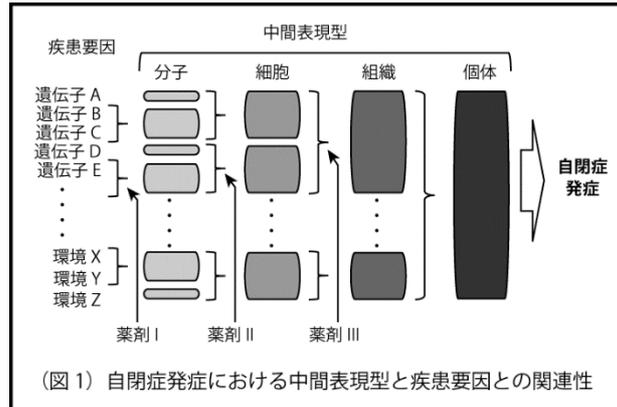
キーワード：自閉症スペクトラム 結節性硬化症 中間表現型 脳形態変化 タンパク質合成

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

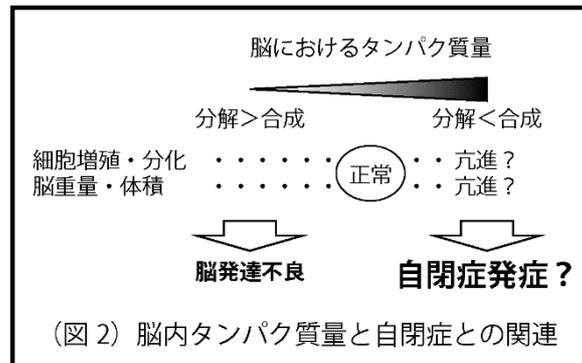
自閉症スペクトラム(以下、自閉症)は、発達期における脳・神経系の異常に起因すると考えられている発達障害の一つである。自閉症における遺伝子要因の寄与率(heritability, h^2)は約0.6-0.9と高いことが、ヒトの双生児研究により明らかにされている。一方で遺伝的多因子性も高く、メンデル型の単一遺伝子による発症は10%程度と低い(*Nat Rev Genet* 9:341-355 (2008))。単一遺伝子あるいは複数遺伝子の異常が分子・細胞・組織レベルの中間表現型を引き起こし、自閉症発症に至ると考えられる(図1参照)。そのため、自閉症発症に関わる中間表現型の形成機構の解明は治療薬開発に繋がると考えられる。

自閉症は発達期において脳体積亢進という中間表現型を有しており、他の発達障害である Rett 症候群や統合失調症などでは報告されない特徴であることから、自閉症に特有のものであると考えられる(*Biol Psychiatry* 58:1-9 (2005))。しかし、この脳体積亢進という自閉症に特有の中間表現型について、どの遺伝子・タンパク質・細胞の異常に起因するか、また社会的相互作用の異常など自閉症様症状との因果関係については全く明らかにされていない。



結節性硬化症は自閉症を併発することが知られている単一遺伝子疾患の一つで、自閉症の約1-3%を占めると報告されている。研究代表者らは、結節性硬化症の原因遺伝子とされる *TSC2* のマウスホモログ *Tsc2* のヘテロ遺伝子欠損(*Tsc2*(+/-))マウスが、自閉症様症状である社会的相互作用の異常と反復行動の亢進を呈することを明らかにしている(Sato A, Kasai S *et al.*, *Nat Commun* 3:1292 (2012))。さらに最近、この *Tsc2*(+/-)マウスが脳重量および脳体積の亢進を呈することを見出した。脳重量の増加している割合は約5~10%で、ヒトにおいて報告されている自閉症の脳体積増加比率と非常によく一致する。

Tsc2 遺伝子がコードする Tuberin は、基本的なタンパク質の翻訳・分解などに関わる mTOR 情報伝達系を抑制する主要な調節分子である。*Tsc2*(+/-)マウスにおいては、Tuberin の発現低下によりタンパク質の翻訳・分解のバランスが崩れ脳内タンパク質量が亢進し、脳重量および脳体積の亢進が引き起こされたものと予想される。脳体積の亢進が自閉症に特有の中間表現型であることから、疾患原因である遺伝子異常は様々でも、発達期における基本的なタンパク質の合成・分解異常が自閉症を引き起こす分子メカニズムの一つであると考えられる(図2参照)。タンパク質は生命維持のために必要不可欠であるが、過剰なタンパク質合成は発達期においては特に脳に異常を及ぼすと考えられる。



2. 研究の目的

本研究では、*Tsc2*(+/-)マウスを用いて、タンパク質の合成・分解異常に起因する脳体積亢進や自閉症様症状における分子・細胞メカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

本研究で解析に用いた *Tsc2*(+/-)マウスは、順天堂大学大学院医学研究科病理・腫瘍学講座の小林敏之博士から提供を受けた。

Tsc2(+/-)マウスの組織形態異常については、雌雄の幼若期および成体(生後1~10ヶ月齢) *Tsc2*(+/-)マウスおよび対照マウスを用い、主要組織(脳、胸腺、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣)の湿重量および脳における各種細胞分布について解析した。

全ゲノム遺伝子発現解析には雄の成体(生後3~7ヶ月齢) *Tsc2*(+/-)マウスおよび対照マウスを用い、各群(生理食塩水投与の対照マウス、rapamycin投与の対照マウス、生理食塩水投与の *Tsc2*(+/-)マウス、rapamycin投与の *Tsc2*(+/-)マウス)4個体の脳を解析した。生理食塩水および5mg/kg rapamycinを2日間投与したマウスの全脳から total RNA を抽出し、TargetAmp Nano-g Biotin-aRNA Labelling Kit を用いて、1st Strand cDNA 合成、2nd Strand cDNA 合成および in vitro transcription を行った。得られた cRNA について illumina 社 MouseRef-8 Expression BeadChip (25,697 転写産物を網羅する)を用いて網羅的遺伝子発現解析を行った。解析結果は GenomeStudio により統計解析を行い(統計的有意水準は $P < 0.05$ とし、その後 pathway 解析や gene ontology 解析を行うことから FDR 補正等の多重補正は実施しない)、抽出した遺伝子リストを用いて Clarivate

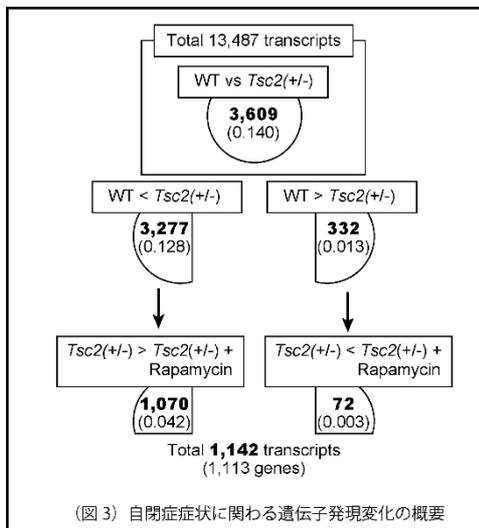
Analytics社 MetaCore software および illumina 社 BaseSpace により gene ontology 解析および pathway 解析を行った。

本研究は、所属機関の遺伝子組換え生物等安全管理委員会および動物実験倫理委員会の承認を経て行われた。(研究課題名:「鎮痛薬感受性および発達障害に関わる遺伝子メカニズムの解明」、研究代表者:笠井慎也)。

4. 研究成果

12 週齢 *Tsc2* ヘテロ遺伝子欠損 (*Tsc2*(+/-)) マウスの脳の湿重量は、野生型と比較して雌雄共に有意に亢進していた。亢進幅は雄で 4.0%、雌で 2.5% であり、この差は脳において雌雄差が確認されている脳の細胞分布の差異による可能性が示唆された。4 週齢 *Tsc2*(+/-) マウスにおいては脳湿重量に有意差は見られなかったものの、亢進している傾向にあることから、既に 4 週齢においては *Tsc2*(+/-) マウスの脳に形態変化が引き起こされ始めていると考えられる。39 週齢 *Tsc2*(+/-) マウスの脳湿重量は野生型のそれと比較して有意な差異が見られず、これは 12 週齢以降に *Tsc2*(+/-) マウスの脳湿重量が野生型ほど増加しなかったことによる。自閉症スペクトラムでは、成人期以降ではそれまでに見られた脳周囲長や脳体積の亢進が見られなくなることが報告されており、対応週齢は不一致であるものの、*Tsc2*(+/-) マウスはヒトにおける自閉症スペクトラムの脳形態変化に良く対応していることを明らかにした。また、その他の主要組織、胸腺、心臓、肺臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣については、39 週齢 *Tsc2*(+/-) マウスの心臓においてのみ湿重量に有意な差異が見られた。*Tsc2*(+/-) マウスは全身性に *Tsc2* 遺伝子がヘテロ欠損しているが、このように組織によって湿重量変化が異なることから、*Tsc2* 遺伝子がコードする Tuberin が調節する mTOR 系は、組織によりその活性が異なり、本研究結果からは特に脳および心臓で重要な働きを果たしていると考えられる。

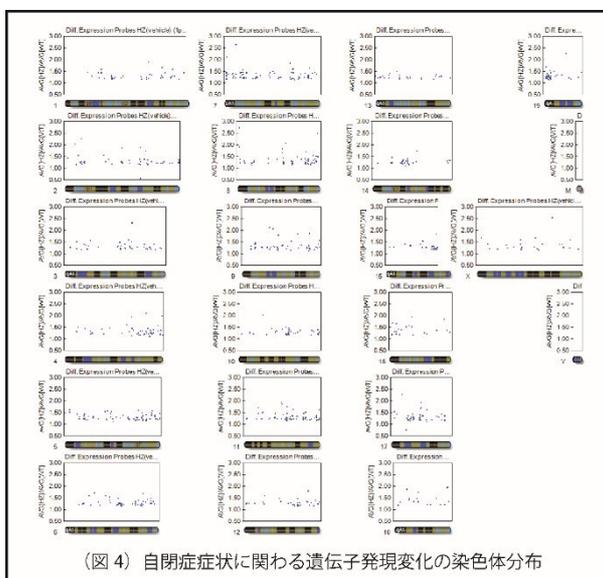
Tsc2(+/-) マウスで呈した自閉症様症状が rapamycin により改善することから、第 1 段階: 対照マウスと比較して *Tsc2*(+/-) マウスにおいて有意に発現変化している転写産物、第 2 段階: 1 段階において抽出した遺伝子群の中で rapamycin により変化が回復した転写産物、の 2 段階により自閉症様症状に関連する候補遺伝子を抽出した。illumina 社 MouseRef-8 Expression BeadChip により解析が可能な 25,697 転写産物の中で、background と比較して有意な発現量が見られた(つまり、マウス脳において遺伝子発現が検出可能である、Detection *P*-value < 0.05) の転写産物は計 13,487 転写産物 (52.5%) であった(図 3)。この 13,487 転写産物の中で、対照マウスと比較して *Tsc2*(+/-) マウスにおいて有意に発現変化している転写産物は計 3,609 転写産物 (14.0%) であった。3,277 転写産物では対照マウス < *Tsc2*(+/-) マウスであり、332 転写産物では *Tsc2*(+/-) マウス < 対照マウスであることから、*Tsc2*(+/-) マウスでは予想通り転写・翻訳機能が亢進していると考えられる。さらに 3,277 転写産物および 332 転写産物の中で rapamycin により変化が回復したのはそれぞれ 1,070 転写産物および 72 転写産物の計 1,142 転写産物 (4.5%) であった。



(図 3) 自閉症症状に関わる遺伝子発現変化の概要

自閉症症状に関わる遺伝子発現変化した転写産物をコードする遺伝子は、6 番・14 番・15 番・19 番染色体に局在が見られるが、全体を通して染色体に均一に分布しており、染色体の特異性は見られなかった(図 4)。*Tsc2*(+/-) マウスではタンパク質の翻訳・分解などに関わる mTOR 情報伝達系が亢進していると考えられる。mTOR-PI3K 系の抑制剤は抗がん剤として臨床開発が進められていることなどからも、*Tsc2*(+/-) マウスの脳ではタンパク質合成が亢進し、悪性新生物や組織新生、炎症反応が起きやすい状態にあると考えられる。

この 1,142 転写産物について、関連する情報伝達系・機能・疾患といった pathway 解析・gene ontology 解析を行った。Disease Biomarker Network では、1. Ovarian neoplasms, 2. Peritoneal neoplasms, 3.



(図 4) 自閉症症状に関わる遺伝子発現変化の染色体分布

Abdominal neoplasms, 4. Gastrointestinal stromal tumors, 5. Cystitis と、*Tsc2(+/-)*マウスにおいて rapamycin によって回復する遺伝子発現変化と関連する上位の疾患は、悪性新生物あるいは炎症性疾患で占められた。また、Pathway Maps では、1. Inflammatory response, 2. Cell differentiation, 3. Tissue remodeling and wound repair, 4. Cell cycle and its regulation, 5. LRRK2 in neurons in Parkinson's disease であることから、炎症反応や細胞分化・組織新生に関する転写産物が多く含まれていると考えられる。

グリア細胞については、astrocyte のマーカー6 遺伝子、microglia 細胞マーカー13 遺伝子および oligodendrocyte マーカー8 遺伝子について解析を行った。illumina 社マイクロアレイを用いた解析データにおいて、発現が検出された遺伝子は、それぞれ astrocyte : 6 遺伝子、microglia 細胞 : 8 遺伝子、oligodendrocyte : 6 遺伝子であった。野生型マウスと比較して、*Tsc2(+/-)*マウスにおいて microglia 細胞のマーカーである *Cd68*、*C1qa* および *Cx3cr1* 遺伝子の発現量が、oligodendrocyte のマーカー遺伝子である *Mbp* 遺伝子の発現量が有意に変化していた (すべて $P < 0.05$)。

神経細胞において、dopaminergic 細胞マーカー7 遺伝子、GABAergic 細胞マーカー9 遺伝子、glutamatergic 細胞マーカー6 遺伝子、serotonergic 細胞マーカー4 遺伝子について、同様に解析を行った。遺伝子発現が検出されたのが、それぞれ dopaminergic 細胞マーカー4 遺伝子、GABAergic 細胞マーカー5 遺伝子、glutamatergic 細胞マーカー4 遺伝子、serotonergic 細胞マーカー2 遺伝子のみであった。その中で、dopaminergic 細胞マーカー遺伝子である *Slc6a3*、GABAergic 細胞マーカー遺伝子である *Slc6a1*、glutamatergic 細胞マーカー遺伝子である *Grin1* および *Slc17a6* の発現量が *Tsc2(+/-)*マウスにおいて有意に変化していた ($P < 0.05$)。複数のマーカー遺伝子の発現量が有意に異なっていた microglia 細胞および glutamatergic 細胞については、*Tsc2(+/-)*マウスにおいて細胞数や分布に変化があることが予想される。また、*Slc6a3* 遺伝子がコードする DAT および *Slc6a1* 遺伝子がコードする GAT1 は、それぞれドーパミン神経伝達および GABA 神経伝達において重要な役割を担う分子であることから、*Tsc2(+/-)*マウスの脳ではドーパミン神経伝達および GABA 神経伝達も変化していることが示唆された。こ各脳細胞のマーカーである以下の分子：Gfap、Iba1、Olig2、Chat、Th、Gad1、Slc17a6 に対する抗体を用いて、現在、全脳を通した免疫染色による各細胞分布の解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanaka M, Sato A, Kasai S, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Kashii H, Takamatsu Y, Nishito Y, Inagaki M, Mizuguchi M, Hall FS, Uhl GR, Murphy D, Sora I, Ikeda K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Brain hyperserotonemia causes autism-relevant social deficits in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Autism	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-018-0243-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda KI, Ikeda K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Association between the rs7583431 single nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 gene and the analgesic effect of fentanyl in the cold pain test.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	6. 最初と最後の頁 86-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, Koukita Y, Fukuda KI, Ichinohe T, Ikeda K.	4. 巻 136
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.02.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 1.Takahashi K, Nishizawa D, Kasai S, Koukita Y, Fukuda KI, Ichinohe T, Ikeda K.	4. 巻 136
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Pharmacol. Sci.	6. 最初と最後の頁 107-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.02.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 2. Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Nakagawa H, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda KI, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K.	4. 巻 19
2. 論文標題 Genome-wide scan identifies candidate loci related to renifentanil requirements during laparoscopic-assisted colectomy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics	6. 最初と最後の頁 113-127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pgs-2017-0109.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. Fujita M, Hagino Y, Takeda T, Kasai S, Tanaka M, Takamatsu Y, Kobayashi K, Ikeda K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Light/dark phase-dependent spontaneous activity is maintained in dopamine-deficient mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-017-0329-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 笠井慎也, 池田和隆.	4. 巻 3
2. 論文標題 Conference Report 第5回アジア神経精神薬理学会(AsCNP).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科臨床Legato	6. 最初と最後の頁 50-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Ikeda K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Nociceptin/orphanin FQ receptor gene variation is associated with smoking status in Japanese.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics	6. 最初と最後の頁 1441-1451
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pgs.15.184.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Muraoka W, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Wajima K, Nakagawa T, Ikeda K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between UGT2B7 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Pain	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806916683182.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mieda T, Nishizawa D, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Pharmacogenomics	6. 最初と最後の頁 133-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/pgs.15.151.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 二本松(菊池)尚美, 楯林義孝	4. 巻 35
2. 論文標題 オリゴデンドロサイトと精神疾患	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 335-361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 二本松(菊池)尚美, 楯林義孝	4. 巻 57
2. 論文標題 うつ病から認知症への移行メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Geriatric Medicine	6. 最初と最後の頁 247-251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計46件(うち招待講演 7件/うち国際学会 18件)

1. 発表者名 西澤大輔, 有田英子, 花岡一雄, 矢島直, 井関雅子, 加藤実, 小川節郎, 平沼彩子, 笠井慎也, 長谷川合準子, 江畑裕子, 中山京子, 林田真和, 池田和隆.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析(GWAS)による慢性痛及び帯状疱疹後神経痛感受性遺伝子の同定.
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K.
2. 発表標題 Association between the rs11726196 single-nucleotide polymorphism within the transient receptor subfamily C member 3 (TRPC3) gene and chronic pain.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosaki Y, Nishizawa D, Arita H, Hanaoka K, Yajima C, Iseki M, Kato J, Ogawa S, Hiranuma A, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K.
2. 発表標題 Associations between genetic polymorphisms on chromosome 14q32 and effects of opioid analgesics and chronic pain.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kasai S, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H.
2. 発表標題 Transcriptome signatures of opioid misuse with human postmortem medulla.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kasai S, Ikeda K.
2. 発表標題 Transcriptome analyses in rodent models and postmortem human brains.
3. 学会等名 AsCNP-ASEAN2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田雅代, 萩野洋子, 武田大志, 笠井慎也, 高松幸雄, 池田和隆.
2. 発表標題 ドーパミン欠乏マウスを用いた各種自発行動におけるドーパミン依存症の解析.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西澤大輔, 高橋香央里, 吉田香織, 笠井慎也, 長谷川準子, 中山京子, 江畑裕子, 高北義彦, 福田謙一, 一戸達也, 池田和隆.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析(GWAS)による冷水誘発疼痛試験におけるフェンタニルの鎮痛効果と関連する遺伝子多型の同定.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋香央里, 西澤大輔, 山田芳嗣, 笠井慎也, 須野学, 高北義彦, 一戸達也, 福田謙一, 池田和隆.
2. 発表標題 プロポフォル投与後の効果部位濃度におけるCYP2B6の遺伝子多型の影響.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato A, Tanaka M, Kashii H, Kotajima-Murakami H, Kasai S, Hagino Y, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K.
2. 発表標題 Autistic-like behavioral deficits are severer in Tsc2 than Tsc1 haploinsufficiency in mouse models of TSC.
3. 学会等名 国際TSCリサーチカンファレンス2018 (ITSCRC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Takahashi K, Yoshida K, Kasai S, Hasegawa J, Nakayama K, Ebata Y, Koukita Y, Fukuda K, Ichinohe T, Ikeda K.
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies genetic polymorphisms associated with the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test.
3. 学会等名 31st CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasai S, Hagino Y, Fujita M, Kobayashi K, Ikeda K.
2. 発表標題 Gene expression profile of dopamine-deficient mouse brain for underlying molecular pathology in psychiatric disorders.
3. 学会等名 31st CINP World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K.
2. 発表標題 The orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile associated with nicotine dependence.
3. 学会等名 2018 NIDA International Forum (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Sato N, Yamada H, Tanioka F, Nagashima M, Ujike H, Hashimoto R, Arai T, Mori S, Sawabe M, Naka-Mieno M, Yamada Y, Yamada M, Sato N, Muramatsu M, Tanaka M, Hayashida M, Sugimura H, Ikeda K.
2. 発表標題 Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence found in genome-wide and subsequent association studies.
3. 学会等名 CPDD 80th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 柏井洋文, 佐藤敦志, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 池田和隆, 岡明, 水口雅.
2. 発表標題 結節性硬化症モデルマウスの自閉症様行動に関わる遺伝子発現変化の解析.
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤敦志, 田中美歩, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 柏井洋文, 西藤泰昌, 稲垣真澄, 曾良一郎, 水口雅, 池田和隆.
2. 発表標題 セロトニントランスポーター欠損マウスの自閉症様行動はトリプトファン欠乏食によって改善する.
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kashii H, Kasai S, Hagino Y, Sato A, Kotajima H, Tanaka M, Kobayashi T, Hino O, Oka A, Mizuguchi M, Ikeda K.
2. 発表標題 Gene expression profile corresponding to autism-like behaviors in mouse models of tuberous sclerosis complex.
3. 学会等名 第8回 新潟大学脳研究所共同研究拠点国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujita M, Hagino Y, Takeda TC, Kasai S, Tanaka M, Takamatsu Y, Kobayashi K, Ikeda K.
2. 発表標題 Circadian rhythm is maintained in dopamine-deficient mice.
3. 学会等名 The 56th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP 56th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柏井洋文, 笠井慎也, 萩野洋子, 佐藤敦志, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 岡明, 水口雅, 池田和隆.
2. 発表標題 結節性硬化症モデルマウスにおける幼若期NMDA投与による点頭様発作の解析.
3. 学会等名 第51回日本てんかん学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西澤大輔, 三枝勉, 辻田美紀, 山口茂樹, 笠井慎也, 長谷川準子, 福田謙一, 北村晶, 林田真和, 池田和隆.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による腹腔鏡補助下大腸切除術中レミフェンタニル投与速度に影響する遺伝子多型の同定.
3. 学会等名 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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柏井洋文, 笠井慎也, 萩野洋子, 佐藤敦志, 古田島浩子, 田中美歩, 小林敏之, 樋野興夫, 水口雅, 池田和隆.
2. 発表標題 Tsc2 ヘテロ欠損マウスの自閉症様行動に対するrapamycinの継続投与の効果とその副作用の検討.
3. 学会等名 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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中美歩, 佐藤敦志, 笠井慎也, 萩野洋子, 古田島浩子, 柏井洋文, 西藤泰昌, 稲垣真澄, 曾良一郎, 池田和隆.
2. 発表標題 セロトニントランスポーターノックアウトおよびヘテロ欠損マウスにおける自閉症様行動とトリプトファン欠乏食による改善効果.
3. 学会等名 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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai S, Hagino Y, Fujita M, Kobayashi K, Ikeda K.
2. 発表標題 Transcriptome profiling of dopamine-deficient mouse brain.
3. 学会等名 第60回日本神経化学学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田雅代, 萩野洋子, Takeda T, 笠井慎也, 高松幸雄, 池田和隆.
2. 発表標題 各種自発行動におけるドーパミン依存性の解析.
3. 学会等名 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai S, Nishizawa D, Higuchi S, Ikeda K.
2. 発表標題 Association of Proopiomelanocortin gene polymorphism with vulnerability to alcohol dependence in Japanese.
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Kashii H, Hagino Y, Kasai S, Kotajima H, Sato A, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K.
2 . 発表標題 Rapamycin treatment of impaired social behavior in adolescent Tsc2+/- mice.
3 . 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Ide S, Nishizawa D, Fukuda K, Kasai S, Hasegawa J, Hayashida M, Ikeda K.
2 . 発表標題 Association between genetic polymorphisms in Cav2.3 (R-type) Ca ²⁺ channels and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery.
3 . 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K.
2 . 発表標題 Associations between polymorphisms close to the cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1) gene and the activating transcription factor 2 (ATF2) gene and fentanyl sensitivity.
3 . 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K.
2 . 発表標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with intraoperative remifentanyl infusion rate in patients undergoing laparoscopic-assisted colectomy.
3 . 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017)
4 . 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai S, Ikeda K.
2. 発表標題 Molecular mechanisms underlying individual differences in pain and analgesic sensitivity.
3. 学会等名 5th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP 2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai S, Sugimura H, Ikeda K.
2. 発表標題 Opioid receptor-related genes associated with smoking/tobacco use in Japanese.
3. 学会等名 17th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting (PRCP2016) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 藤田雅代, Takeda TC, 萩野洋子, 笠井慎也, 橋本款, 小林和人, 池田和隆.
2. 発表標題 ドーパミン欠乏マウスにおける異常性行動の脳内メカニズム.
3. 学会等名 第51回日本アルコール・アディクション医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishizawa D, Mieda T, Tsujita M, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Fukuda K, Kitamura A, Hayashida M, Ikeda K.
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with intraoperative remifentanyl infusion rate in patients undergoing laparoscopic-assisted colectomy.
3. 学会等名 16th World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 笠井慎也, 西澤大輔, 林田眞和, 長島誠, 加藤良二, 池田和隆.
2. 発表標題 鎮痛薬感受性と関連するオピオイドペプチド遺伝子多型の解析.
3. 学会等名 第3回包括的緩和医療科学学術研究会 / 第4回Tokyo 疼痛緩和次世代研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 笠井慎也, 西澤大輔, 佐藤直美, 谷岡書彦, 梶村春彦, 池田和隆.
2. 発表標題 タバコ・ニコチン依存に影響を及ぼすオピオイド受容体関連遺伝子.
3. 学会等名 第36回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 井手総一郎, 西澤大輔, 福田謙一, 笠井慎也, 長谷川準子, 林田眞和, 池田和隆.
2. 発表標題 Cav2.3(R型)電位依存性Ca ²⁺ チャネル遺伝子多型と鎮痛薬感受性との関連.
3. 学会等名 第36回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kasai S, Sato A, Kashii H, Kobayashi T, Hino O, Mizuguchi M, Ikeda K.
2. 発表標題 Transcriptome analysis in Tsc2 heterozygous knockout mice.
3. 学会等名 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Aoki Y, Nishizawa D, Yoshida K, Hasegawa J, Kasai S, Takahashi K, Koukita Y, Ichinohe T, Hayashida M, Fukuda K, Ikeda K.
2. 発表標題 Association between the rs7583431single-nucleotide polymorphism close to the activating transcription factor 2 (ATF2) gene and the analgesic effect of fentanyl in the preoperative cold pressor-induced pain test.
3. 学会等名 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nishizawa D, Mieda T, Nakagawa H, Tsujita M, Imanishi H, Terao K, Yoshikawa H, Itoh K, Amano K, Tashiro J, Ishii T, Ariyama J, Yamaguchi S, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K, Kitamura A, Hayashida M.
2. 発表標題 Genome-wide association study identifies candidate loci associated with postoperative fentanyl requirements after laparoscopic-assisted colectomy.
3. 学会等名 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 青木謙典, 西澤大輔, 吉田香織, 長谷川準子, 笠井慎也, 高橋香央里, 高北義彦, 一戸達也, 林田眞和, 福田謙一, 池田和隆.
2. 発表標題 Activating transcription factor 2 (ATF2)遺伝子近傍の遺伝子多型rs7583431と冷水誘発疼痛試験におけるフェンタニルの鎮痛効果との関連.
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高橋香央里, 福田謙一, 西澤大輔, 笠井慎也, 須野学, 高北義彦, 一戸達也, 池田和隆.
2. 発表標題 レミフェンタニル・プロポフォル全静脈麻酔中にフェンタニルの追加投与を必要とした症例の遺伝子多型.
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 西澤大輔, 三枝勉, 中川秀之, 美紀, 今西宏和, 寺尾和久, 吉川博昭, 伊藤一志, 天野功二郎, 田代浄, 石井利昌, 有山淳, 山口茂樹, 笠井慎也, 長谷川準子, 中山京子, 江畑裕子, 池田和隆, 北村晶, 林田眞和.
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析 (GWAS) による腹腔鏡補助下大腸切除術後フェンタニル必要量に影響する遺伝子多型の同定.
3. 学会等名 第46回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Muraoka W, Saisu H, Sato H, Usuda S, Inoue M, Ochiai S, Nishizawa D, Hasegawa J, Kasai S, Nakagawa T, Wajima K, Fukuda K, Ikeda K.
2. 発表標題 Association between UGT2B7 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing orthognathic surgery.
3. 学会等名 American Academy of Orofacial Pain 40th Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 二本松(菊池)尚美, 于秀軍, 松田芳樹, 渡邊萌, 青木和久, 小澤信幸, 篠崎たき子, 楢林義孝.
2. 発表標題 オリゴデンドロサイト前駆細胞の新規サブタイプはアミロイドベータを産生する.
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二本松(菊池)尚美, 于秀軍, 松田芳樹, 渡邊萌, 青木和久, 小澤信幸, 篠崎たき子, 近藤ひろみ, 楢林義孝.
2. 発表標題 オリゴデンドロサイト前駆細胞の新規サブタイプとその機能.
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二本松(菊池)尚美, 于秀軍, 松田芳樹, 渡邊萌, 青木和久, 小澤信幸, 篠崎たき子, 近藤ひろみ, 内原俊記, 楯林義孝.
2. 発表標題 Plexin-B3陽性新規オリゴデンドロサイト前駆細胞: A 産生能とAD病理.
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naomi Kikuchi-Nihonmatsu, Yu X, Yoshiki Matsuda, Kazuhisa Aoki, Hiromi Kondo, Yoshitaka Tatebayasi.
2. 発表標題 A novel system for functional analysis of adult oligodendrocyte progenitor cells.
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	菊池 尚美 (KIKUCHI-NIHONMATSU Naomi) (30450589)	公益財団法人東京都医学総合研究所・精神行動医学研究分野・主席研究員 (82609)	