

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04249

研究課題名(和文) ストレス・うつ・自殺一負のスパイラルを結ぶ分子機構の解明

研究課題名(英文) Stress, depression, and suicide - molecular basis of the downward spiral

研究代表者

菱本 明豊 (Hishimoto, Akiyo)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：50529526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：GWASにより自殺が強い多遺伝子効果を有することを示した。自殺者において、テロメア長・DNAメチル化年齢・TERTプロモーターのメチル化状態・ミトコンドリアDNAコピー数(mtDNAcn)・SIRT1・ケモカインの異常がみられることを同定し、テロメア関連因子のバイオマーカーとしての可能性を提示した。左前頭葉hemodynamic responseとmtDNAcnの相関が、うつ病と双極性障害で顕著に逆の傾向であることを示し、鑑別に有用である可能性を提示できた。マウス神経幹細胞やストレスラットを用いて、ストレスがTERTを減少させ、抗うつ薬によりTERTが回復する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らは本研究課題にて、気分障害や自殺に関連するバイオマーカーを既に多数同定し、今後、抗うつ作用や抗自殺作用とテロメア動態の関連を提示する論文を準備中である。COVID-19による様々な社会不安・ストレスにより、世界各国で今後数年に渡り自殺の増加が懸念される今だからこそ、自殺予防のバイオマーカーや創薬につながる生物学的機序を解明しようとする申請者らの研究は、社会に必ず貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：Our GWAS identified significant polygenicity for Japanese suicide. We found aberrant changes of various telomere-related factors (telomere length, DNA-methylation aging, methylation status of TERT promoter, mtDNAcn, SIRT1 SNP, and chemokine levels) in suicides, which may contribute to the establishment of "biomarker for suicide risk". We observed that the direction of the relationships between the oxy-Hb changes of the left frontopolar region and mtDNAcn was opposite in bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD), which may suggest the potential Potential as Diagnostic Marker for Distinguishing BD From MDD. By using mouse neural stem cells and stress-model rats, we indicated that stress can reduce TERT and some anti-depressant drugs may rescue stress-induced TERT reduction.

研究分野：自殺

キーワード：自殺 テロメア ミトコンドリア DNAメチル化 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

日本は先進諸国の中で特に自殺者の割合が高く、40歳未満の死因の第1位を占めるなど、深刻な社会問題である。しかしながら自殺者試料は入手が極めて困難なため、相応のサンプル数を有する研究機関は世界的にも非常に少なく、他の精神科領域に比べ自殺の生物学的研究は大幅に遅れている。申請者らはご遺族の深い理解の下、神戸大学法医学教室と兵庫県監察医務室との連携により、海外にも類をみない900例以上(現在は1,200例超)の自殺既遂者血液サンプル(及び自殺既遂者死後脳20例以上)を保有し、世界最大規模の自殺既遂者サンプルを用いたゲノムワイド関連解析(genome-wide association study; GWAS)を遂行するなど、精力的に研究を進めてきた。

テロメアは各染色体末端にあるTTAGGGの繰り返し配列であり、新生児は約1万塩基長のテロメアを持つ。ヒト体細胞ではテロメア伸長酵素(テロメラーゼ)の活性が非常に低く、細胞分裂ごと、つまり加齢とともにテロメアは自然短縮する。分裂を重ね、致命的な長さまでテロメアが短縮した細胞では、染色体の安定性が損なわれ、細胞死に至る。これが細胞老化の主なメカニズムと考えられている。このように加齢に伴い自然短縮する一方で、うつ病をはじめとする精神疾患の罹患や心理社会的ストレスによっても、末梢白血球テロメアは異常に短縮することが知られている。テロメア長は簡便に測定できるため、精神疾患やストレスのバイオマーカーとしても注目されている(Lindqvistら, 2015)。しかしながら、精神疾患やストレス負荷の最も深刻な転帰である自殺既遂とテロメアの関連については未だ報告がなかった。我々は本研究の予備的知見として、「自殺既遂者における白血球テロメア長の異常短縮」の可能性を見出していた。また「うつ病患者死後脳海馬でテロメア短縮が報告されていること(Mamdaniら, 2015)」、「うつ病動物モデルである慢性ストレスにより海馬のテロメラーゼ活性が低下すること、テロメラーゼ活性を規定する主要因子であるテロメラーゼ逆転写酵素(telomerase reverse transcriptase; TERT)の強制発現により同動物モデルの海馬神経新生の促進がみられ、また抗うつ薬投与により同動物モデルの海馬テロメラーゼ活性が回復する(Zhouら, 2011)」といった報告があった。我々はこれらの先行知見を踏まえ、ストレス負荷/精神疾患/自殺のバイオマーカーとしてのテロメア・テロメア関連因子のマルチオミクスデータの集積と、ストレス負荷/精神疾患/自殺 テロメア短縮の生物学的機序を探究する実験系として、成体でも神経細胞新生が生じ、神経幹細胞が豊富な領域として知られる海馬に特に注目し、*in vitro* や *in vivo* の実験系の構築、を目指した。

2. 研究の目的

精神疾患患者/自殺者のテロメア長、TERT のメチル化状態、テロメアと相互関係にあるとされるミトコンドリア動態、テロメア関連因子、NIRS データに着目し、精神疾患や自殺リスクのバイオマーカーとして、テロメア関連の多角的な知見を集積する。

マウス海馬由来神経幹細胞にストレス負荷としてグルココルチコイドを投与し、テロメア長やテロメア長制御遺伝子の発現量やメチル化変化を測定する。このことによりストレス負荷・うつ病・自殺行動におけるテロメア短縮の病態機序の解明を目指す。

3. 研究の方法

- a うつ病患者 44 名・双極性障害患者 79 名・健常対照者 58 名の末梢血テロメア長・ミトコンドリア DNA コピー数を、それぞれ先行文献で確立されたプライマーを用いた定量 PCR 法にて測定した。同コホートのうち、うつ病患者 44 名・双極性障害患者 24 名については、NIRS による脳表面各部位の hemodynamic response も計測した。これら気分障害患者の NIRS データについて、自殺未遂歴の有無で区分した解析も行った。
- b 生前にうつ病に罹患していた自殺者 225 名の末梢白血球のテロメア長とミトコンドリア DNA コピー数の測定を -a 同様の定量 PCR 法にて行い、健常群 525 名のデータとの比較を行った。また双極性障害・統合失調症の患者群についてもテロメア長とミトコンドリア DNA コピー数の測定を行った。
- c 年齢・性別を合致させた自殺者(n=10)と非自殺対照者(n=10)の死後脳前頭前皮質の TERT 遺伝子プロモーター領域の CpG メチル化状態について、NGS バイサルファイトシーケンスによる測定を行った。またこれら死後脳前頭前皮質組織と、さらには自殺者 56 例と健常者 60 例の末梢血 DNA (プーリング) について Illumina Infinium MethylationEPIC Kit を用いた網羅的 CpG メチル化解析を行った。網羅的 CpG メチル化データを用いて、テロメア長と強い相関をもつとされる DNA メチル化年齢の算出を行った。
- d 上記の DNA メチル化年齢について、統合失調症や双極性障害の患者群においても Illumina Infinium MethylationEPIC Kit による網羅的 CpG メチル化データを用いて算出を行った。
- e 自殺者 700 例以上の DNA データや自殺者死後脳の the Bio-Plex Pro™ Human Chemokine Panel 40-Plex 網羅的ケモカインデータ、男性自殺者死後脳・末梢血の Y 染色体喪失データ等を用いて、自殺のバイオマーカーを探索した。
- a マウス海馬由来神経幹細胞にグルココルチコイド(Dexamethazone; DEX)を投与し、TERT 遺伝子発現測定を行った。また ChIP アッセイにより DEX が TERT プロモーター領域のグルココルチコイド反応部位に作用しているかを検討した。さらに複数の抗うつ薬を投与し、TERT 遺伝子発現に変化が生じるかを検討した。
- b 3 週齢幼若期に 5 日間の電撃ストレスを反復負荷したストレスラットモデル(10 週齢に達

してからうつ様行動を示すことを確認済)の脳各領域のテロメア長・TERT 遺伝子発現を測定した。さらに抗うつ薬の escitalopram を投与し、変化を来すかを測定した。

4. 研究成果

各研究成果について、報告した英文論文の情報を文中に下線で付記した(研究代表者がすべて責任著者として出版)。

- a うつ病患者と双極性障害患者では、健常者を挟んで「左前頭葉の hemodynamic response とミトコンドリア DNA コピー数の相関」が顕著に逆の傾向を示しており、両者の鑑別に寄与する可能性が示された (Tsuji et al, *Front Psychiatry* 2019)。また気分障害患者のうち、自殺未遂歴のある群は、有意に右前頭葉の hemodynamic response が増加していた(論文準備中)。
- b うつ病罹患歴のある自殺者の末梢血テロメア長は、健常群に比して有意に短縮していた。こうした自殺群の末梢血テロメア短縮は、35 歳以下の若年層にのみ顕著であった。一方、ミトコンドリア DNA コピー数は自殺者末梢血で有意に増加していた (Otsuka et al, *Sci Rep* 2017)。統合失調症・双極性障害でもテロメア長やミトコンドリア DNA コピー数に変化が生じていた (Zhang et al, *J Psychiatr Res* 2018; Yamaki et al, *Psychiatry Res* 2018)。
- c 自殺者死後脳前頭前皮質の TERT プロモーター上の negative Glucocorticoid receptor Response Element (nGRE)周辺の領域が有意に低メチル化していた(論文準備中)。また自殺者末梢血の DNA メチル化年齢は、同世代の健常者に比して、有意に加齢が加速していた (Okazaki et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019)。
- d 統合失調症患者や双極性障害の末梢血では DNA メチル化年齢が健常者に比して有意に加齢遅延しており、抗精神病薬や気分安定薬(特にリチウムやバルプロ酸)との関連が示唆された (Okazaki et al, *NPJ Schizophr* 2019; Okazaki et al, *Transl Psychiatry* 2020)。
- e 日本人自殺者を対象とした GWAS を初めて施行し、自殺という表現型に強いポリジェニック効果や SNP heritability が存在することを見出した (Otsuka et al, *Neuropsychopharmacology* 2019)。テロメアやミトコンドリアとの関連が示唆される *Sirtuin 1* 遺伝子の SNP が、中高年の女性自殺リスクと相関していた (Hirata et al, *Psychiatry Res* 2019)。自殺者死後脳前頭前皮質において、CCL1, CCL8, CCL13, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CXCL11, IL-10 が有意に減少し、IL-16 が増加していた (Shinko et al, *J Psychiatr Res* 2020)。男性自殺者末梢血は健常者に比して Y 染色体喪失が顕著であった (Kimura et al, *PLoS One* 2018)。
- a マウス海馬由来神経幹細胞において、DEX 投与により TERT 遺伝子発現は顕著に減少していた。ChIP アッセイにて、DEX 処理が nGRE を含む領域の PCR 増幅量をコントロール群より有意に増加させることから、本反応が、TERT プロモーター領域のグルココルチコイド反応部位を介して生じていることが示唆された(論文準備中)。
- b ストレスラットモデルの前頭葉・海馬で有意にテロメア短縮・TERT 遺伝子発現低下が生じていた。このストレスモデルラットに escitalopram を投与したところ、テロメア長が有意に回復した(論文準備中)。

上述の通り、自殺者のテロメア関連因子(テロメア長、DNA メチル化年齢、ミトコンドリア DNA コピー数、*Sirtuin 1*、ケモカイン)の異常を多数同定し、大半を既に英文論文として発表し、バイオマーカーとしての可能性を提示できた。マウス海馬由来神経幹細胞やストレスラットモデルを用いた実験系でも、ストレス負荷によるテロメア短縮・TERT 減少および、抗うつ薬の TERT を介したテロメア動態回復作用、を支持する興味深い知見が多く得られており、現在論文準備中である。

<引用文献>

- Lindqvist D, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;55:333-64.
- Mamdani F, et al. Variable Telomere Length Across Post-Mortem Human Brain Regions and Specific Reduction in the Hippocampus of Major Depressive Disorder. *Transl Psychiatry* 2015;5:e636.
- Zhou QG, et al. Hippocampal Telomerase Is Involved in the Modulation of Depressive Behaviors. *J Neurosci* 2011;31:12258-69.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Okazaki S, Numata S, Otsuka I, Horai T, Kinoshita M, Sora I, Ohmori T, Hishimoto A. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Decelerated Epigenetic Aging Associated With Mood Stabilizers in the Blood of Patients With Bipolar Disorder. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Translational Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 129 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-020-0813-y | 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 Hoya S, Watanabe Y, Nunokawa A, Otsuka I, Shibuya M, Igeta H, Hishimoto A, Someya T. | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Whole-exome Sequencing in a Family With a Monozygotic Twin Pair Concordant for Schizophrenia and a Follow-Up Case-Control Study of Identified De-Novo Variants. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatric Genetics | 6. 最初と最後の頁 60-63 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YPG.0000000000000250 | 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 Maruyama S, Boku S, Okazaki S, Kikuyama H, Mizoguchi Y, Monji A, Otsuka I, Sora I, Kanazawa T, Hishimoto A, Yoneda H. | 4. 巻 74(5) |
| 2. 論文標題 ATP and Repetitive Electric Stimulation Increases Leukemia Inhibitory Factor Expression in Astrocytes: A Potential Role for Astrocytes in the Action Mechanism of Electroconvulsive Therapy. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences | 6. 最初と最後の頁 311-317 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12986 | 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 Okazaki S, Otsuka I, Horai T, Hirata T, Takahashi M, Ueno Y, Boku S, Sora I, Hishimoto A. | 4. 巻 98 |
| 2. 論文標題 Accelerated Extrinsic Epigenetic Aging and Increased Natural Killer Cells in Blood of Suicide Completers. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 109805 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pnpbp.2019.109805 | 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 Shinko Y, Otsuka I, Okazaki S, Horai T, Boku S, Takahashi M, Ueno Y, Sora I, Hishimoto A. | 4. 巻 120 |
| 2. 論文標題 Chemokine Alterations in the Postmortem Brains of Suicide Completers. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research | 6. 最初と最後の頁 29-33 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2019.10.008 | 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 Otsuka I, Akiyama M, Shirakawa O, Okazaki S, Momozawa Y, Kamatani Y, Izumi T, Numata S, Takahashi M, Boku S, Sora I, Yamamoto K, Ueno Y, Toda T, Kubo M, Hishimoto A. | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 Genome-wide Association Studies Identify Polygenic Effects for Completed Suicide in the Japanese Population. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology | 6. 最初と最後の頁 2119-2124 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-019-0506-5 | 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 Hirata T, Otsuka I, Okazaki S, Mouri K, Horai T, Boku S, Takahashi M, Ueno Y, Sora I, Shirakawa O, Hishimoto A. | 4. 巻 278 |
| 2. 論文標題 Major Depressive Disorder-Associated SIRT1 Locus Affects the Risk for Suicide in Women After Middle Age. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatry Research | 6. 最初と最後の頁 141-145 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2019.06.002 | 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 Tsuji N, Otsuka I, Okazaki S, Yanagi M, Numata S, Yamaki N, Kawakubo Y, Shirakawa O, Hishimoto A. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Mitochondrial DNA copy number raises the potential of left frontopolar hemodynamic response as a diagnostic marker for distinguishing bipolar disorder from major depressive disorder. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 312 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2019.00312 | 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 Hishimoto A, Pletnikova O, Lang DL, Troncoso JC, Egan JM, Liu QR. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Neurexin 3 transmembrane and soluble isoform expression and splicing haplotype are associated with neuron inflammasome and Alzheimer's disease. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Alzheimer's Research & Therapy | 6. 最初と最後の頁 28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13195-019-0475-2 | 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 Okazaki S, Otsuka I, Numata S, Horai T, Mouri K, Boku S, Ohmori T, Sora I, Hishimoto A. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Epigenetic clock analysis of blood samples from Japanese schizophrenia patients. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 NPJ Schizophrenia | 6. 最初と最後の頁 4 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41537-019-0072-1 | 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 Ito T, Yamamoto K, Ohsawa F, Otsuka I, Hishimoto A, Sora I, Hirai M, Yano I. | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 Association of CYP2D6 polymorphisms and extrapyramidal symptoms in schizophrenia patients receiving risperidone: a retrospective study. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences | 6. 最初と最後の頁 28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-018-0126-y | 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 Yamaki N, Matsushita S, Hara S, Yokoyama A, Hishimoto A, Higuchi S. | 4. 巻 109 |
| 2. 論文標題 Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research | 6. 最初と最後の頁 27-32 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2018.11.007 | 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 Hirata T, Hishimoto A, Otsuka I, Okazaki S, Boku S, Kimura A, Horai T, Sora I. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Investigation of chromosome Y loss in men with schizophrenia. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment | 6. 最初と最後の頁 2115-2122 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S172886 | 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 Yamaki N, Otsuka I, Numata S, Yanagi M, Mouri K, Okazaki S, Boku S, Horai T, Ohmori T, Shirakawa O, Sora I, Hishimoto A. | 4. 巻 269 |
| 2. 論文標題 Mitochondrial DNA copy number of peripheral blood in bipolar disorder: The present study and a meta-analysis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Psychiatry Research | 6. 最初と最後の頁 115-117 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2018.08.014 | 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 Zhang Y, Hishimoto A, Otsuka I, Watanabe Y, Numata S, Yamamori H, Boku S, Horai T, Someya T, Ohmori T, Hashimoto R, Sora I. | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Longer telomeres in elderly schizophrenia are associated with long-term hospitalization in the Japanese population. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research | 6. 最初と最後の頁 161-166 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2018.05.014 | 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 Okazaki S, Hishimoto A, Otsuka I, Watanabe Y, Numata S, Boku S, Shimmyo N, Kinoshita M, Inoue E, Ohmori T, Someya T, Sora I. | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 33-41 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2018.01.001 | 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 Kimura A, Hishimoto A, Otsuka I, Okazaki S, Boku S, Horai T, Izumi T, Takahashi M, Ueno Y, Shirakawa O, Sora I | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Loss of chromosome Y in blood, but not in brain, of suicide completers. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 e0190667 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190667 | 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 - |

[学会発表] 計7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 7件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Otsuka I, Okazaki S, Kimura A, Horai T, Izumi T, Takahashi M, Ueno Y, Shirakawa O, Sora I, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 Loss of chromosome Y in blood, but not in brain, of suicide completers. |
| 3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yamaki N, Otsuka I, Mouri K, Boku S, Numata S, Yanagi M, Ohmori T, Shirakawa O, Sora I, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 Mitochondrial DNA copy number of peripheral blood in bipolar disorder:the present study and a meta-analysis. |
| 3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hirata T, Okazaki S, Otsuka I, Boku S, Aoyama S, Eguchi N, Kimura A, Horai T, Sora I, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood and its risk variants in men with schizophrenia. |
| 3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Okazaki S, Otsuka I, Watanabe Y, Numata S, Boku S, Shimmyo N, Ohmori T, Someya T, Sora I, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 Increased serum levels and promoter polymorphisms of macrophage migration inhibitory factor in schizophrenia. |
| 3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Otsuka I, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 ALCOHOL-RELATED POLYMORPHISMS AND RISK FOR SUICIDE IN THE JAPANESE POPULATION. |
| 3. 学会等名 The 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yamaki N, Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 ABERRANT TELOMERES IN ALCOHOL DEPENDENCE, MOOD DISORDER AND SUICIDE ABERRANT TELOMERES IN ALCOHOL DEPENDENCE, MOOD DISORDER AND SUICIDE. |
| 3. 学会等名 The 19th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Okazaki S, Boku S, Otsuka I, Eguchi N, Sora I, Akitoyo Hishimoto A. |
| 2. 発表標題 The cell cycle-related genes as biomarkers for schizophrenia. |
| 3. 学会等名 Neuroscience 2018 Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Ikuo Otsuka, Akitoyo Hishimoto (分担執筆) | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 Nova Science Pub Inc | 5. 総ページ数 243 |
| 3. 書名 Facilitating Resilience After PTSD: A Translational Approach | |

〔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 | 泉 剛 (Izumi Takeshi) (60312360) | 北海道医療大学・薬学部・教授 (30110) | |
| 研究分担者 | 白川 治 (Shirakawa Osamu) (40243307) | 近畿大学・医学部・教授 (34419) | |
| 研究分担者 | 曽良 一郎 (Sora Ichiro) (40322713) | 神戸大学・医学研究科・教授 (14501) | |
| 研究分担者 | 朴 秀賢 (Boku Shuken) (60455665) | 神戸大学・医学研究科・講師 (14501) | |
| 研究分担者 | 辻井 農亜 (Tsuji i Noa) (90460914) | 近畿大学・医学部・准教授 (34419) | |