

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K10277

研究課題名(和文) 光遺伝学を用いて解析するレポドバ誘発性不随意運動におけるアストロサイトの機能関与

研究課題名(英文) Functional analysis of striatal astrocytes associated with allodynia in a rat model of Parkinson's disease

研究代表者

石田 康 (Ishida, Yasushi)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：20212897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：1)脳定位的に6-hydroxydopamine (6-OHDA)を片側の内側前脳束へ微量注入することにより、中脳ドーパミン(DA)神経を化学破壊した片側パーキンソン病モデルラット(6-OHDAラット)を作製した。
2)免疫組織化学法により、6-OHDAラットの線条体その他の脳部位において、L-DOPA急性投与および反復投与によりc-Fos、FosB等の転写調節因子が異なる様式で発現することを明らかにした。
3)抑肝散はL-DOPA反復投与により生じた不随意運動の一部を亢進させた。行動実験後に、培養細胞を用いて行った生化学・形態学的実験により、抑肝散はCOMT阻害作用を有することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、L-DOPA慢性投与後に出現する不随意運動発現機序の解明、治療法開発の一助になり得るものと考えられる。更には、不随意運動と共通の生物学的基盤が介在している可能性の高いL-DOPA誘発性の精神症状の病態解明にも貢献しうると考える。

本研究の成果により、現在認知症をはじめとする高齢患者の不眠や神経症症状に頻用されている抑肝散が、抗パーキンソン病薬と共通した作用(COMT阻害作用)有していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesions were produced in the nigrostriatal pathway in rats. Despite the marked loss of the striatal immunoreactivity of tyrosine hydroxylase on the lesion side, striatal serotonin (5-HT) immunoreactivity was not affected. A treatment with L-DOPA in conjunction with benserazide for 15 days induced abnormal involuntary movements (AIMs) including locomotive (rotational response), axial, forelimb, and orolingual movements in lesioned rats. The L-DOPA-induced locomotive and axial, but not forelimb and orolingual, AIMs were significantly increased and prolonged by the pre-administration of YKS. We next examined the effects of YKS on the production of DA from L-DOPA in 5-HT synthetic RIN 14B cells. RIN 14B cells produced DA and its metabolite 3-methoxytyramine (3-MT) following L-DOPA treatment. YKS significantly augmented DA production and inhibited its metabolism to 3-MT, similar to the catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone.

研究分野：精神医学

キーワード：パーキンソン病 L-DOPA アストロサイト オプトジェネティクス 6-hydroxydopamine 不随意運動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

L-DOPA 慢性投与に伴うジスキネジアその他の運動障害に関する研究報告 (Obeso et al, 1989) のなかで、線条体における生物学的基盤に関わる知見としては、ドパミン (DA) 受容体感受性の変化 (sensitization) (Kaiser et al, 2003) に加え、アデノシン受容体 (Tomiyama et al, 2004)、prodynorphin (Cenci et al, 1998)、mGlu5 等の代謝型グルタミン酸受容体 (Rascol et al, 2014; Morin et al, 2016) 等、主に後シナプス側の事象に関する報告が中心である。

L-DOPA 誘発性不随意運動におけるグリア細胞の関与に関して、線条体アストロサイトおよび一酸化窒素合成酵素の活性化が L-DOPA 誘発性不随意運動に関連しているという報告がある (Bortolanza et al, 2015)。パーキンソン病の進行に伴って DA 神経が減少した後、L-DOPA 投与によって DA を生成する細胞や再取り込みを行う細胞としてセロトニン神経の他、アストロサイトも重要視されている。L-DOPA から DA を生成する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) は、セロトニン神経に加えアストロサイトにも存在することを示す *in vitro* 報告は多数ある (Li et al, 1992; Juorio et al, 1993)。ただし、線条体初代培養アストロサイトを用いた研究のなかには、投与された L-DOPA はアストロサイトに取り込まれるものの DA には変換されず、細胞外 L-DOPA 濃度を保つための『L-DOPA の貯蔵庫』の役割をアストロサイトが担っていることを示唆する報告もある (Asanuma et al, 2014)。

2. 研究の目的

本研究は、片側パーキンソン病モデルラットに生じるレボドパ (L-DOPA) 誘発性不随意運動の発現に線条体のアストロサイト (グリア細胞の一種) がどのような機序・様式で関与しているのかを光遺伝学 (オプトジェネティクス) その他を用いて解析予定の行動薬理学的研究である。研究代表者、分担研究者はこれまで一貫して、片側パーキンソン病モデルラット及び L-DOPA その他を用いた行動薬理学的研究を行ってきた。本研究の成果により、L-DOPA 慢性投与後に出現する不随意運動発現機序の解明、治療法開発の一助になり得るものと考え。更には、不随意運動と共通の生物学的基盤が介在している可能性の高い L-DOPA 誘発性の精神症状の病態解明にも貢献しうる研究と考える。

3. 研究の方法

実験には体重約 130 g のウィスター系雄性ラットを用いる。

(1) 6-hydroxydopamine によるヘミ・パーキンソン病モデルラットの作製

ペントバルビタール麻酔下、脳定位的に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を一側の内側前脳束へ微量注入することにより、中脳 DA 神経を化学破壊した 6-OHDA ラット (ヘミ・パーキンソン病モデルラット) を作製する。6-OHDA 溶液の脳実質内への投与においては、マイクロインフュージョンポンプ (今回購入申請) を用いる。6-OHDA 破壊 2 週間後に、methamphetamine 誘起回転運動を観察し行動の偏位を定量化し、一定の基準に満たなかった動物は本実験より除外する (Ishida et al, 2008)。

(2) ラット胎仔中脳 DA 細胞移植による行動及び転写調節因子 (c-Fos, FosB) 発現の観察

前記 1) で作製した 6-OHDA ラットの中から移植群を選び、破壊側線条体に胎仔中脳 DA 細胞の移植を行う。移植は、6-OHDA 破壊後 3 週目に Björklund らの方法の変法を用いて行う。移植組織には、胎生 14-15 日目のラット胎仔の中脳腹側部を、細胞浮遊液の状態にしたものを用いる。ペントバルビタール麻酔下、脳定位的に破壊側線条体 2 カ所に神経組織を注入移植する。その後、破壊群・移植群について前記した回転運動の観察を行い、移植による代償および機能的亢進を調べる。Methamphetamine 誘起回転運動観察後、ペントバルビタールによる深麻酔下、ラット脳を灌流固定する。取り出された脳は、後固定後、マイクロトームにより凍結切片とし、その後は浮遊法で免疫組織化学法 (ABC 法) を施行する (Ishida et al, 2008)。

以上の手法により、ラット大脳基底核 (線条体、黒質、腹側被蓋野) を中心に c-Fos、及び FosB 陽性細胞の分布を調べ、それぞれの蛋白発現の部位特異性を観察する。

(3) L-DOPA 単回及び反復投与に伴う転写調節因子発現の観察

前記 2) の破壊群・移植群のなかから L-DOPA 単回投与群と反復投与群を抽出する。

薬物投与に際しては、まず芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬 (末梢における L-DOPA の代謝を阻害し、L-DOPA がより効率的に脳血管関門を通過できる) の benserazide (15 mg/kg, i.p.)、引き続き L-DOPA methyl ester (15 mg/kg, i.p.) を投与する。単回投与群の動物には 1 回のみ L-DOPA 投与、反復投与群の動物には 3 週間連日の L-DOPA 投与を行い、いずれの群も L-DOPA 最終投与 2 時間後に、ペントバルビタールによる深麻酔下、ラット脳を灌流固定し免疫染色に供する。なお、この実験では、L-DOPA 反復投与に伴う回転運動・不随意運動を観察する目的で、L-

DOPA 投与初日, 1 週後, 2 週後, 最終日に, 各ラットの L-DOPA 投与後 1 時間の行動観察を施行する。不随意運動の観察には, Cenci らの提唱した評価尺度 (AIMS) を用いる。

以上の手法により, ラット大脳基底核を中心に c-Fos 及び FosB 陽性細胞の分布を調べ, それぞれについて発現の部位特異性, L-DOPA 反復投与に伴う免疫陽性細胞数の変化を観察する。

(4) 抑肝散が L-DOPA 誘発性不随意運動に与える影響の観察

6-OHDA ラットに L-DOPA 反復投与した後, L-DOPA 最終投与に先立ち, 一部の動物に抑肝散を経口投与 (前処置) し, 抑肝散を投与しなかった動物 (対照群) と行動 (AIMS) を比較した。

4. 研究成果

L-DOPA 反復投与に伴い, 6-OHDA ラットにおける種々の不随意運動はその程度が亢進した。

L-DOPA 反復投与に伴い, 関心領域全般について c-Fos の発現は低下するのに対し, FosB 発現は破壊側 (ドパミン入力遮断側) の帯状回前部, 線条体背側において増加する傾向を確認した。

結果より, L-DOPA 製剤の長期服用による副作用発現に FosB を介した神経機構が関与する可能性が示唆された。

また, 6-OHDA ラットの破壊側線条体に胎仔由来の中脳腹側部細胞を移植し, 前記同様の行動観察・形態学的実験に供した。結果については現在発表準備中である。

抑肝散は L-DOPA 反復投与により生じた不随意運動の一部を亢進させた。行動実験後に, 培養細胞を用いて行った生化学・形態学的実験により, 抑肝散は COMT 阻害作用を有することが示唆された (Ishida et al, 2016)。

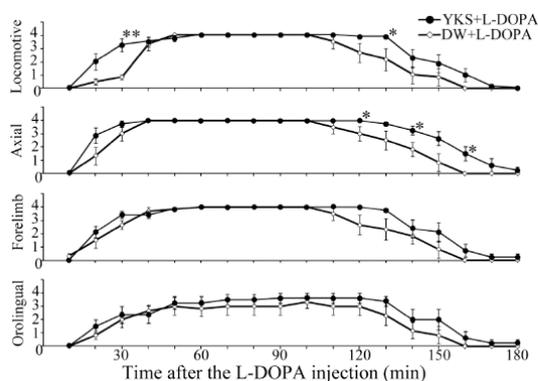


図 1

6-OHDA ラット (ヘミ・パーキンソン病モデルラット) に L-DOPA 反復投与した際に出現する AIMS (不随意運動の指標) の一部 (Locomotive, Axial) を抑肝散 (L-DOPA 最終投与日のみに 1 回経口投与) は増強した。

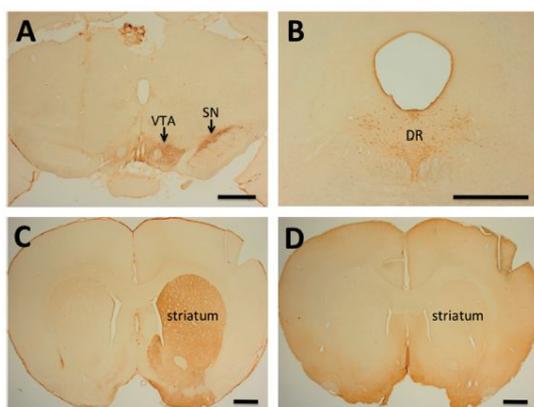


図 2

Tyrosine Hydroxylase (TH) に対する抗体を用いた免疫組織化学法による 6-OHDA ラットの 中脳 (A)・線条体 (C), 5-HT に対する抗体を用いた中脳 (B)・線条体 (D) の顕微鏡写真。破壊側の 中脳と線条体で TH 陽性細胞と神経終末の消失が認められる。VTA: ventral tegmental area, SN: substantia nigra, DR: dorsal raphe nucleus. Scale bars = 1 mm.

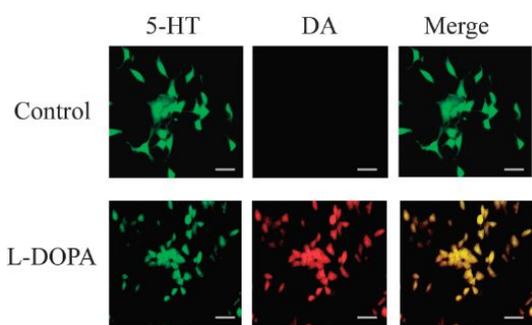


図 3

RIN-14B 細胞（ラット膵臓癌由来 5-HT 産生細胞）における L-DOPA から DA 合成を免疫組織化学法により確認した。Scale bars = 40 μm.

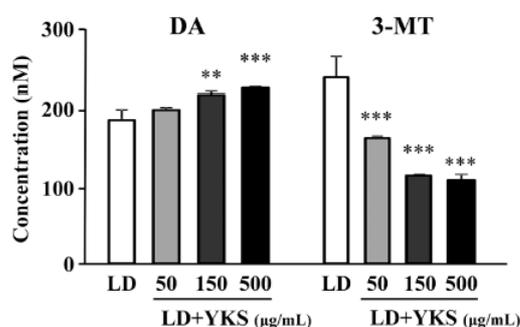


図 4

RIN-14B 細胞に L-DOPA を添加すると DA 産生が認められ、抑肝散（YKS）の併用により有意に増加した。DA の COMT 代謝物である 3-メトキシチラミン（3-MT）は L-DOPA の添加により検出された。この 3-MT 検出量は YKS の併用により有意に減少した。

なお、本研究課題に関連して、研究分担者の船橋らが光遺伝学（オプトジェネティック）の手法を用いて以下の研究を行った。

Vesicular glutamate transporter 3 (VGLUT3)-cre/NpHR-EYFP マウスにおいて VGLUT3 系感覚神経を光遺伝学的に阻害すると、クロロキンによるかゆみ誘発に対する脊髄神経細胞の応答が減少した。また、Vglut3-cre/Chr2-EYFP マウスで VGLUT3 系感覚神経を光遺伝学的に刺激すると、鎮痒剤の作用による脊髄神経細胞の発火反応が抑制された。この抑制は痛みを誘発するとされる神経ペプチド Y の受容体拮抗薬では消失しなかった。このことから、VGLUT3 系感覚神経は触覚刺激によるかゆみの抑制に関与することが示唆された (Sakai, [Funahashi et al, 2020](#))。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1. Miyahara Y, [Funahashi H](#), Haruta-Tsukamoto A, Kogoh Y, Kanemaru-Kawazoe A, [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Roles of 5-HT₃ and 5-HT₇ receptors in acute pruriceptive processing in mice. *Eur J Pharmacol* 911:174513 (2021). doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174513. (査読あり)
2. 治田彩香, 宮原裕, 船橋英樹, [西森利数](#), 石田康: 痒みの伝達機構における AMPA 受容体の関与. *アレルギーの臨床* 41(11): 1033-1038 (2021) 10月20日発行 (査読なし)
3. 治田彩香, 宮原裕, 船橋英樹, [西森利数](#), 石田康: 急性および慢性の痒みに対するペランパネルの効果. 別冊 *BIO Clinica* 10(1): 116-121(2021) 5月30日発行 (査読なし)
4. Meng H, Suenaga T, Edamura M, Fukuda A, [Ishida Y](#), Nakahara D, Murakami G: Functional MHCI deficiency in mice causes ADHD-like behaviors with increased accumbal dopamine D1 receptor expression. *Brain Behav Immun* 97: 22-31 (2021). doi: 10.1016/j.bbi.2021.05.015. (査読あり)

5. Haruta-Tsukamoto A, Miyahara Y, Funahashi H, [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Perampanel attenuates scratching behavior induced by acute or chronic pruritus in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 533 (4): 1102-1108 (2020). doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.109. (査読あり)
6. Miyahara Y, [Funahashi H](#), Naono-Nakayama R, Haruta-Tsukamoto A, Muroi C, Kogoh Y, [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Serotonin and noradrenaline modulate chronic itch processing in mice. *Eur J Pharmacol* 883: 173319 (2020). doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173319. (査読あり)
7. 保田和哉, 武田龍一郎, 蛭原功介, 岩切鈴代, 池田龍二, 石田康: レボドパ投与による精神症状発現・増悪に関する危険因子の解析. *精神科* 36 (5): 442-444 (2020) (査読あり)
8. [Funahashi H](#), Miyahara Y, Haruta-Tsukamoto A, Matsuo T, Naono-Nakayama R, [Ebihara K](#), [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Pharmacological characteristics of hemokinin-1-derived peptides in rat pruriceptive processing. *Peptides* 124:170232 (2020). doi: 10.1016/j.peptides.2019.170232. (査読あり)
9. Sakai K, Sanders KM, Lin SH, Pavlenko D, [Funahashi H](#), Lozada T, Hao S, Chen CC, Akiyama T: Low-Threshold Mechanosensitive VGLUT3-Lineage Sensory Neurons Mediate Spinal Inhibition of Itch by Touch. *J Neurosci* 40(40):7688-7701 (2020). doi:10.1523/JNEUROSCI.0091-20.2020. (査読あり)
10. Pavlenko D, [Funahashi H](#), Sakai K, Hashimoto T, Lozada T, Yosipovitch G, Akiyama T: IL-23 modulates histamine-evoked itch and responses of pruriceptors in mice. *Exp Dermatol*. 29(12):1209-1215 (2020). doi: 10.1111/exd.14206. (査読あり)
11. 石田康, 船橋英樹, 武田龍一郎: 痛みに対する抗うつ薬投与の実態・有用性・限界. *臨床精神薬理* 23 (10): 981-987 (2020) (査読なし)
12. Miyahara Y, [Funahashi H](#), Naono-Nakayama R, Haruta-Tsukamoto A, [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice. *Eur J Pharmacol* 850: 118-125 (2019). doi: 10.1016/j.ejphar.2019.02.013. (査読あり)
13. 石田康: 慢性疼痛とうつ. *DEPRESSION JOURNAL* 7 (3): 84-85 (2019) (査読なし)
14. Igawa K, [Funahashi H](#), Miyahara Y, Naono-Nakayama R, [Matsuo H](#), Yamashita Y, Sakoda S, [Nishimori T](#), [Ishida Y](#): Distribution of hemokinin-1 in the rat trigeminal ganglion and trigeminal sensory nuclear complex. *Arch Oral Biol* 79: 62-69 (2017). doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.004. (査読あり)
15. [Ishida Y](#), [Ebihara K](#), Tabuchi M, Imamura S, Sekiguchi K, Mizoguchi K, Kase Y, Koganemaru G, [Abe H](#), Ikarashi Y: Yokukansan, a traditional Japanese medicine, enhances the L-DOPA-induced rotational response in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: possible inhibition of COMT. *Biol Pharm Bull* 39 (1): 104-113 (2016) (査読あり)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Hayashi Yuta, Yoshinaga Naoki, Sasaki Yosuke, Tanoue Hiroki, Yoshimura Kensuke, Kadowaki Yuko, Arimura Yasuji, Yanagita Toshihiko, Ishida Yasushi	4. 巻 10
2. 論文標題 How was cognitive behavioural therapy for mood disorder implemented in Japan? A retrospective observational study using the nationwide claims database from FY2010 to FY2015	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e033365 ~ e033365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-033365	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 Miyahara Yu, Funahashi Hideki, Naono-Nakayama Rumi, Haruta-Tsukamoto Ayaka, Muroi Chiyo, Kogoh Yoichiro, Nishimori Toshikazu, Ishida Yasushi	4. 巻 883
2. 論文標題 Serotonin and noradrenaline modulate chronic itch processing in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173319 ~ 173319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173319	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 Tanoue Hiroki, Yoshinaga Naoki, Hayashi Yuta, Ishikawa Ryotaro, Ishigaki Takuma, Ishida Yasushi	4. 巻 18
2. 論文標題 Clinical effectiveness of metacognitive training as a transdiagnostic program in routine clinical settings: A prospective, multicenter, single group study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japan Journal of Nursing Science	6. 最初と最後の頁 e12389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jjns.12389	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 Haruta-Tsukamoto Ayaka, Miyahara Yu, Funahashi Hideki, Nishimori Toshikazu, Ishida Yasushi	4. 巻 533
2. 論文標題 Perampanel attenuates scratching behavior induced by acute or chronic pruritus in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1102 ~ 1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.09.109	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 直野慶子, 村山光子, 片平久美, 野上朋子, 愛甲美穂, 境泉洋, 安部博史, 石田康	4. 巻 26
2. 論文標題 宮崎県精神保健福祉センターにおける「ひきこもり」の実態調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 最新精神医学	6. 最初と最後の頁 169-176
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 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 Miyahara Yu, Haruta-Tsukamoto Ayaka, Funahashi Hideki, Matsuo Hisae, Kanemaru-Kawazoe Anna, Nishimori Toshikazu, Ishida Yasushi	4. 巻 9
2. 論文標題 Differential onset time of mirtazapine on pruritus and depression in a patient receiving hemodialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SAGE Open Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2050313X20988408	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 加藤和男, 井上輝彦, 三山吉夫, 二宮嘉正, 堀徹也, 石田康	4. 巻 32
2. 論文標題 認知症と晩発性てんかんの鑑別 PIB-PETが診断の一助となった初老期男性の一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 101-109
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 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 石田康, 船橋英樹, 武田龍一郎	4. 巻 23
2. 論文標題 痛みに対する抗うつ薬投与の実態・有用性・限界	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神薬理	6. 最初と最後の頁 981-987
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 古郷央一郎, 武田龍一郎, 三好良英, 松尾寿栄, 雨田立憲, 河野次郎, 落合秀信, 石田康	4. 巻 121
2. 論文標題 宮崎大学医学部附属病院及び宮崎県立宮崎病院における自殺関連行動症例の後方視的検討 「並列モデル」が可能な医療機関での調査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 177-186
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 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 Naono-Nagatomo K, Abe H, Araki R, Funahashi H, Takeda R, Taniguchi H, Ishida Y	4. 巻 40
2. 論文標題 Corrigendum to "A survey of the effects of ramelteon on benzodiazepine-dependence: Comparison between a ramelteon add-on group and a continuous benzodiazepine administration group"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian J. Psychiatry	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2019.01.002	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 Yoshinaga N, Kubota K, Yoshimura K, Takanashi R, Ishida Y, Iyo M, Fukuda T, Shimizu E	4. 巻 88
2. 論文標題 Long-term clinical and cost-effectiveness of cognitive therapy for refractory social anxiety disorder: one-year follow-up of randomised controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychother Psychosom	6. 最初と最後の頁 244-246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500108	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 Naono-Nagatomo K, Abe H, Yada H, Higashizako K, Nakano M, Takeda R, Ishida Y	4. 巻 39
2. 論文標題 Development of the School Teachers Job Stressor Scale (STJSS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	6. 最初と最後の頁 164-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12065	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 Kuramoto E, Yoshinaga S, Nakao H, Nemoto S, Ishida Y	4. 巻 39
2. 論文標題 Characteristics of facial muscle activity during voluntary facial expressions: imaging analysis of facial expressions based on myogenic potential data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep	6. 最初と最後の頁 183-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12059	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 Funahashi H, Miyahara Y, Haruta-Tsukamoto A, Matsuo T, Naono-Nakayama R, Ebihara K, Nishimori T, Ishida Y	4. 巻 124
2. 論文標題 Pharmacological characteristics of hemokinin-1-derived peptides in rat pruriceptive processing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2019	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 保田和哉, 武田龍一郎, 蛭原功介, 岩切鈴代, 池田龍二, 石田康	4. 巻 36
2. 論文標題 レボドパ投与による精神症状発現・増悪に関する危険因子の解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 442-444
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 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 石田康	4. 巻 7
2. 論文標題 慢性疼痛とうつ	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 DEPRESSION JOURNAL	6. 最初と最後の頁 84-85
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 三好良英, 松尾寿栄, 日高弘登, 古郷央一郎, 長嶺育弘, 徳田浩喜, 丸山賢幸, 河内謙介, 莫根隆一, 石田康	4. 巻 44
2. 論文標題 小林保健所圏域におけるPEECコースを介した救急医療と精神科医療の連携(第一報)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 宮崎県医師会医学雑誌	6. 最初と最後の頁 51-57
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 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 倉増亜紀, 山下直子, 船橋英樹, 植田勇人, 川添哲志, 野崎正太郎, 石田康	4. 巻 44
2. 論文標題 アルコール離脱を契機に顕在化した高齢発症てんかんの1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 宮崎県医師会医学雑誌	6. 最初と最後の頁 16-19
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 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 三好良英, 石田康	4. 巻 65
2. 論文標題 せん妄による自殺企図	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 九州神経精神医学	6. 最初と最後の頁 86-88
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 Naono-Nagatomo K, Abe H, Araki R, Funahashi H, Takeda R, Taniguchi H, Ishida Y	4. 巻 36
2. 論文標題 A survey of the effects of ramelteon on benzodiazepine-dependence: comparison between a ramelteon add-on group and a continuous benzodiazepine administration group	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian J Psychiatr	6. 最初と最後の頁 20-24
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2018.05.016	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 Hayashi Y, Yoshinaga N, Yonezawa Y, Tanoue H, Arimura Y, Yoshimura K, Yanagita T, Aoishi K, Ishida Y	4. 巻 1
2. 論文標題 Dissemination of cognitive behavior therapy for mood disorder under Japan's national health insurance scheme: A descriptive study using the National Claims Database with special focus on the southwest region	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Health Economics and Policy	6. 最初と最後の頁 2-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6011/apj.2018.02	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 Tanoue H, Yoshinaga N, Kato S, Naono-Nagatomo K, Ishida Y, Shiraishi Y	4. 巻 5
2. 論文標題 Nurse-led group cognitive behavioral therapy for major depressive disorder among adults in Japan: a preliminary single-group study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Nursing Sciences	6. 最初と最後の頁 218-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijnss.2018.06.005	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 Miyahara Y, Funahashi H, Naono-Nakayama R, Haruta-Tsukamoto A, Nishimori T, Ishida Y	4. 巻 850
2. 論文標題 Role of serotonin and noradrenaline in the acute itch processing in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 118-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.02.013	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 林里采, 石田康, 園田愛, 新川慶明, 柿崎英二, 湯川修弘	4. 巻 61
2. 論文標題 覚せい剤 (メタンフェタミン) の法医学講義ノート	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 法医学の実際と研究	6. 最初と最後の頁 201-216
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 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 Naono-Nagatomo K, Naono H, Abe H, Takeda R, Funahashi H, Uchimura D, Ishida Y	4. 巻 25
2. 論文標題 Partial regimen replacement with aripiprazole reduces serum prolactin in patients with a long history of schizophrenia: a case series	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Asian J Psychiatr	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajp.2016.10.005	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 Igawa K, Funahashi H, Miyahara Y, Naono-Nakayama R, Matsuo H, Yamashita Y, Sakoda S, Nishimori T, Ishida Y	4. 巻 79
2. 論文標題 Distribution of hemokinin-1 in the rat trigeminal ganglion and trigeminal sensory nuclear complex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Arch Oral Biol	6. 最初と最後の頁 62-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2017.03.004	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 Yada H, Abe H, Omori H, Ishida Y, Katoh T	4. 巻 5
2. 論文標題 Job-related Stress in Psychiatric Assistant Nurses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nursing Open	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nop2.103	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 Haruta-Tsukamoto A, Funahashi H, Miyahara Y, Matsuo T, Nishimori T, Ishida Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Alleviation of thalamic pain by cilostazol administration: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 380-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1363	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26件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 長嶺育弘, 中村仁彦, 佐藤由佳子, 頭師佳世子, 工藤裕子, 岩本直安, 清弥佳, 渡邊祥一郎, 三好良英, 松尾寿栄, 金丸勝弘, 吉田建世, 石田康, 落合秀信
2. 発表標題 精神科医師不在の地方救命救急センターにおける地域連携のあり方について
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮原裕, 治田彩香, 船橋英樹, 西森利數, 石田康
2. 発表標題 マウスにおける急性および慢性のかゆみに対するセロトニンおよびノルアドレナリンの関与
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会（NPBPPP 2020 合同年会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 治田彩香, 宮原裕, 船橋英樹, 西森利數, 石田康
2. 発表標題 Diphenylcyclopropanoneで誘発した慢性の痒みに対するペランパネルの効果
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会総会・学術集会（NPBPPP 2020 合同年会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三好良英, 松尾寿栄, 小松弘幸, 石田康
2. 発表標題 研修医の抑うつとバーンアウトの持続に関連する気質性格特性
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香田 将英, 高橋 聡, 篠崎 智大, 市川 学, 原田 奈穂子, 近藤 克則, 石田 康
2. 発表標題 Moran の I 統計量を用いた市区町村・二次医療圏における自殺統計の地理的特性の検証
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水謙祐, 中村雄, 湯地俊子, 東野哲也, 石田康, 吉田建世
2. 発表標題 めまい主訴の側頭葉てんかん 1 症例
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野次郎, 漆野雄太, 小玉隆男, 北野知孝, 三山吉夫, 石田康
2. 発表標題 幻覚を伴う後頭皮質萎縮症の 1 症例
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kiyomizu K, Matsuda K, Tono T, Torihara K, Fujii H, Shimogori H, Funahashi H, Ishida Y, Yoshida K
2. 発表標題 Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI, Sertraline) and vestibular function
3. 学会等名 46th Congress of the International Neurotological & Equilibrimetric Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kiyomizu K, Nakamura T, Tono T, Funahashi H, Ishida Y, Yoshida K, Kanzaki S
2 . 発表標題 Neuro-otological treatment for patients with dementia and hearing loss in psychiatric hospital
3 . 学会等名 46th Congress of the International Neurotological & Equilibrimetric Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kiyomizu K, Nakamura T, Tono T, Yoshida K, Funahashi H, Ishida Y: Psychiatric comorbidity in patients with tinnitus or auditory hallucination
2 . 発表標題 Psychiatric comorbidity in patients with tinnitus or auditory hallucination
3 . 学会等名 46th Congress of the International Neurotological & Equilibrimetric Society (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kiyomizu K, Nakamura T, Tono T, Yoshida K, Ishida Y
2 . 発表標題 Psychiatric comorbidity in patients with tinnitus or auditory hallucination and sound therapy
3 . 学会等名 56nd Inner Ear Biology Workshop (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kiyomizu K, Nakamura T, Tono T, Funahashi H, Ishida Y, Yoshida K, Kanzaki S
2 . 発表標題 Neuro-otological treatment for patients with dementia and hearing loss in unique psychiatric hospital
3 . 学会等名 56nd Inner Ear Biology Workshop (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyomizu K, Nakamura T, Tono T, Yoshida K, Ishida Y
2. 発表標題 Psychiatric comorbidity in patients with tinnitus or auditory hallucination and sound therapy
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi Y, Yoshinaga N, Sasaki Y, Tanoue H, Yoshimura K, Kadowaki Y, Arimura Y, Yanagita T, Ishida Y
2. 発表標題 Dissemination of Cognitive Behavioral Therapy for Mood Disorder Under the National Health Insurance Scheme in Japan (FY2010-2015): A Descriptive Study Using a Nationwide Claims Database
3. 学会等名 9th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tanoue H, Yoshinaga N, Hayashi Y, Ishigaki T, Funahashi H, Ishida Y
2. 発表標題 Metacognitive training (MCT) in a Routine Open Group Setting in Japan: A Preliminary, Multi-Center, Single-Group Study
3. 学会等名 9th World Congress of Behavioural and Cognitive Therapies 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyahara Y, Funahashi H, Haruta-Tsukamoto A, Ebihara K, Nishimori T, Ishida Y
2. 発表標題 Role of noradrenaline and serotonin in mice with acute or chronic pruritus
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruta-Tsukamoto A, Miyahara Y, Funahashi H, Ebihara K, Nishimori T, Ishida Y
2. 発表標題 Effect of perampanel on acute itch behavior induced by chloroquine, serotonin or histamine in mice
3. 学会等名 Neuroscience 2019, Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮原裕, 船橋英樹, 直野留美, 治田彩香, 西森利數, 石田康
2. 発表標題 マウスの急性の痒みの情報伝達に対するセロトニンおよびノルアドレナリンの関与
3. 学会等名 第41回日本疼痛学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保田和哉, 武田龍一郎, 蛭原功介, 岩切鈴代, 池田龍二, 石田康
2. 発表標題 レボドパ投与による精神症状発現・増悪に関する危険因子の解析
3. 学会等名 第82回宮崎県精神科医会懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 治田彩香, 宮原裕, 船橋英樹, 西森利數, 石田康
2. 発表標題 急性の痒みに対するペランパネルの効果
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Miyahara, Hideki Funahashi, Ayaka Haruta-Tsukamoto, Toshikazu Nishimori, Yasushi Ishida
2. 発表標題 Effect of fluvoxamine or escitalopram on scratching behavior in an acute or chronic model of pruritic state
3. 学会等名 Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (WFSBP 2018 KOBE)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tetsuya Ikeda, Ryuichiro Takeda, Yasushi Ishida
2. 発表標題 Antiallodynic activity of APGWamide appears in the same manner as that activity of antidepressant, milnacipran
3. 学会等名 日本比較生理生化学会 第40回神戸大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蛸原功介, 船橋英樹, 宮原裕, 治田彩香, 松尾寿栄, 石田康
2. 発表標題 光遺伝学的手法を用いたうつ病グリアモデルの検討
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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮原裕, 船橋英樹, 治田彩香, 西森利数, 石田康
2. 発表標題 マウスによる引っ掻き行動に対するSSRI/SNRI/NRIの効果
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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船橋英樹, 宮原裕, 治田彩香, 中山(直野)留美, 西森利数, 石田康
2. 発表標題 [Leu11]-HK-1-derived peptides have antipruriceptive effects in mice with chronic itch
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
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Funahashi H, Miyahara Y, Haruta-Tsukamoto A, Nakayama-Naono R, Nishimori T, Ishida Y
2. 発表標題 Effect of [Leu11]-HK-1-derived peptides on scratching behavior in mice with chronic itch
3. 学会等名 9th World Congress on Itch (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	西森 利数 (NISHIMORI TOSHIKAZU) (20112211)	宮崎大学・医学部・特別教授 (17601)	
研究分担者	蛭原 功介 (EBIHARA KOSUKE) (20510720)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	現在, けんなん病院医師

	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
連携研究者	松尾 寿栄 (MATSUO HISAE) (70511476)	九州大学・キャンパスライフ・健康支援センター・教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	船橋 英樹 (FUNAHASHI HIDEKI) (10404435)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
連携研究者	安部 博史 (ABE HIROSHI) (20344848)	北海道医療大学・心理科学部・教授 (30110)	
連携研究者	山中 章弘 (YAMANAKA AKIHIRO) (60323292)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関