

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：24601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19922

研究課題名（和文）虐待が繰り返される神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural mechanism for recurring of abuse

研究代表者

西 真弓（Nishi, Mayumi）

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40295639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、幼児虐待の動物モデルの一つである母子分離マウスを用い、母子分離ストレスによって活性化する神経細胞を非可逆的にラベルし、成体において母子分離記憶の痕跡をオプトジェネティクスを用いて再活性化することにより、母子分離記憶を想起することを試みた。さらに、母子分離を受けた雌マウスを通常通り飼育し、正常雄マウスと交配して妊娠・出産させる実験を行なった結果、母子分離を受けた雌マウスは正常雌マウスに比べて子育て行動が劣化し、生後3日までに約85%の子マウスが死亡すること等を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、母子分離を受けたメスマウスが将来母親になった場合に、記憶の痕跡の残された神経細胞をオプトジェネティクスで特異的に刺激して子育て行動が変化するかを解析し、子育て行動が劣化するならば、「虐待は繰り返される」と言われていた概念の神経基盤を明らかにすることをめざした。最終的にオプトジェネティクスによる神経細胞の操作にまでは至らなかったが、母子分離を受けたメスマウスが将来母親になった際に子育て行動が低下することを示した。この結果は、虐待のニュースが毎日のように報じられる現代社会において、喫緊に解決すべき課題の解明に繋がるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated whether the memory of maternal separation (MS) during early life is recalled. In order to address this issue, we tried to manipulate the memory engram induced by MS by irreversibly labeling the activated neurons during MS and re-activate these neurons by using optogenetic method. Furthermore, we analyzed maternal behaviors in the offspring suffered from MS. We found that these female offspring showed disorder of maternal behaviors including nest making, retrieving, etc., which caused higher death rate (more than 85%) in the neonatal period than control group.

研究分野：神経内分泌学

キーワード：記憶の痕跡 光遺伝学 幼児虐待 c-fos遺伝子プロモーター ストレス

1. 研究開始当初の背景

成人が患う多くの精神疾患において、幼少期の虐待（身体的、性的および心理的虐待、育児放棄（ネグレクト）など）は最高レベルの危険因子であるとも言われている。厚生労働省の調査では児童相談所への虐待の相談件数は平成 25 年には 7 万件におよぶという報告がなされており、虐待は極めて深刻な社会問題となっている。ヒトをはじめとする様々な動物で、幼少期養育環境の劣悪化が、視床下部-下垂体-副腎皮質系(HPA-axis)などのプログラミングに影響を及ぼし、その個体の成長過程及び成長後の脳の機能・構造に重大かつ継続的な諸問題を引き起こし、うつ病、不安障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、薬物依存、摂食障害等に罹患する確率が上昇することが報告されている (Hennessy et al., *Neurosci Biobehav Rev*, 2010; Jahng, *Horm Behav*, 2011)。

研究代表者は、これまでに幼少期の養育環境が脳の可塑性に及ぼす影響について、幼児虐待の動物モデルの一つである母子分離 (maternal separation: MS) マウスを用いて遺伝子と環境との相互作用を切り口に、分子から行動レベルまで生物階層性の段階を追って研究を行ってきた。その結果、MS マウスにおいて対照群と比較して (1) HPA-axis の最終産物であるグルココルチコイドの血中濃度について、生後 1-14 日に MS した群 (MS1-14) において成体で有意に高値を示し、この時期が臨界期であること; (2) 神経活動マーカーの *c-fos* を指標にした解析において、恐怖・不安・報酬行動を制御する扁桃体延長領域をはじめ種々の脳領域で、*c-Fos* 蛋白の発現が異常を示すこと (Horii-Hayashi et al., *J Neuroendocrinol* 25: 158-67, 2013) (図 1); (3) *c-Fos* 実験の結果を基に行った扁桃体延長領域における DNA マイクロアレイ解析により、ストレス応答や報酬に関与する遺伝子群の発現が変動すること; (4) 行動実験において、恐怖条件付け試験で嫌悪記憶が低下すること、高架式十字迷路試験で不安様行動が上昇すること 図 1 視床下部室傍核 (PVN) と扁桃体の *c-Fos* 発現場所嗜好性試験で嗜好性食物に対する報酬行動が低下すること、などを明らかにしてきた (Nishi et al., *Frontiers in Neuroscience*, 2014, Sasagawa et al., *Neurosci Lett*, 2017)。

しかしながら、これらの実験では *c-Fos* を指標にして母子分離ストレスによって活性化する脳部位を可視化することはできるが、母子分離ストレスが脳のどの部位に「記憶の痕跡」として残され、生涯にわたって行動等に影響を及ぼすのかを明らかにすることはできなかった。

2. 研究の目的

本研究では、*c-fos* 遺伝子プロモーター制御下でチャネルロドプシン 2 (ChR2) (光刺激で細胞を活性化するタンパク質) -*mCherry* (赤色蛍光タンパク質) を活動するニューロン特異的に非可逆的に発現する遺伝子改変マウスを作製し、母子分離ストレスで活性化する神経細胞をラベルし、成体において母子分離記憶の痕跡をオプトジェネティクス的手法で再活性化することによって母子分離記憶を想起することができるかを検討する。そして「虐待は繰り返される」、すなわち「虐待を受けた子供が親になった時に自らも虐待行動を引き起こす」という概念の神経基盤を明らかにし、劣悪な幼少期養育環境が精神神経疾患等を引き起こすメカニズムの解明、さらに生育後の精神神経疾患の予防・治療法の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 母子分離ストレスによって活動する神経細胞をラベリングする遺伝子改変マウスの作製：
① *c-fos* 遺伝子プロモーターの下流で tetracycline transactivator (tTA) を発現する Tg マウス (Jackson 研究所: Stock Number: 008344) を連携研究者・林から供与を受け、tetracycline

response element (TRE)プロモータ制御下で Cre リコンビネースを発現する Tg マウス (RBRC05563)を理研バイオリソースセンターから購入し、交配させて *c-fos* promoter-tTA-TRE-Cre マウスを作製する。

☞この段階で母子分離を行い、*c-Fos* の免疫組織化学で見られたのと同じ領域で tTA、Cre の発現が見られるかを確認しておく。

②次に、Cre リコンビネースによって loxP に挟まれた Stop コドンがはずれ、ChR2-mCherry が発現するコンストラクトを Rosa26 遺伝子座にノックインした Tg マウス (RBRC05158)を理研バイオリソースセンターから入手し、<1>で作製したマウスと交配させる。テトラサイクリン類似化合物のドキシサイクリン (Dox) オフの状態において *c-fos* 遺伝子プロモーター制御下で ChR2-mCherry を非可逆的に発現する Tg マウスを作製する。予め、Dox オン/オフによって *c-fos* 遺伝子の発現が調節されるかについて、マウスに急性拘束ストレスを負荷し、*c-fos* が顕著に増強することがわかっている視床下部の室傍核において、mCherry を指標にして検討する。また、*c-fos* 遺伝子産物の *c-Fos* タンパク質を免疫組織化学により検出して確認する。

(2) 母子分離:

(1)-②のマウスを用いて母子分離実験を行う。本研究では、母子分離 (maternal separation:MS) 群と対照群として離乳まで母子分離しないコントロール (control:Cont) 群の MS と Cont の 2 群に分けて以下の各種実験を進め、各群間の比較検討を行う。

母子分離 (MS): 基本的には生後 2 日~14 日、3 時間/日の MS を用いるが、生後 14 (P14)~21 (P21) 日、3 時間/日; P21 日までの間に 24 時間の母子分離を 1 日、などいくつかのパターンの母子分離も試みる。まず母マウスを仔マウスから離し、仔マウスは 1 匹ずつ紙コップに入れて隔離する。コントロール (Cont): 離乳まで何もしないでホームケージで飼育する。3 群とも P21 日で離乳し、雌雄を分けて 4 匹毎をホームケージで飼育する。

(3) 母子分離中に活動する神経細胞の成体脳での可視化、神経細胞種同定と神経投射解析:

①母子分離中にのみ活動する神経細胞の可視化: MS 後 Dox を与え続け、11-12 週齢でマウスを灌流固定し、脳切片を作製し、mCherry を指標に可視化して、脳のどの部位が MS 中に活性化していたかをコントロール群と比較検討する。

☞これまでの実験から MS1-14 のマウスの脳を 14 日目で解析すると、視床下部室傍核 (PVN)、扁桃体内側核 (Ce)、扁桃体外側核 (BLA) など *c-Fos* 陽性細胞数の有意な上昇を認めた (Horii-Hayashi et al, J Neuroendocrinol, 2014)。母子分離期間中の限られた日数、例えばストレス応答の指標となる血中コルチコステロイド濃度調節の臨界期と推察される P7-11 に Dox オフにして、その期間にのみ発現する *c-fos* をラベルすることも試みる。

②神経細胞種の同定: ①で有意な差が認められた脳領域の分子マーカーを Allen Brain Atlas 等で検索し、これを用いて mRNA *in situ* hybridization を行い、mCherry で染色される *c-fos* 陽性細胞の細胞種を同定する。

③神経投射の解析: 脳定位固定装置を用い、①で可視化した母子分離中に活動する脳領域の細胞に順行性トレーサのビオチン化デキストランアミン (BDA) および逆行性トレーサのコレラトキシン b (CTb) 等を注入する。1 週間後に、マウスを灌流固定し、脳切片を作製し、この脳領域からどこへ神経投射し、またどこから神経投射を受けているかを解析して神経回路を同定する。

(4) 母子分離記憶の想起:

上記 (3) で同定された母子分離中に活動する神経細胞をオプトジェネティクス的手法を用いて刺激する。まず、MS 後成体 (11-12 週齢) において、脳定位固定装置を用いて光ファイバーをカニユ

ーラを通して目的とする脳部位の直上の位置まで挿入する。手術1週間後に ChR2-mCherry が発現している細胞を、ルシール社製光刺激用レーザー473nm(15Hz)で照射する。実際に光刺激により神経細胞が活性化あるいは抑制されているかは、脳スライスを用いて c-Fos 以外の神経活動マーカーの Arc などの発現および電気生理学的に確認する。

(5) 母子分離を受けたマウスの養育行動

母子分離を経験した 10 週齢雌マウスを正常の 10 週齢雄マウスとを夕方交配する。翌朝プラグ確認を行う。プラグが確認できた雌に関しては約 20 日後に出産予定となるため、1 匹ずつ個飼する。出産前日くらいよりケージの前にビデオカメラを設置し、出産後の母子の行動を記録した。母マウスの養育行動としては、巣作り（ネストスコア）、巣の外に滞在していた時間、子の移動（子供を母親から少し離れた容器に入れるなどした場合、母親が子を加えて巣に戻す行動；レトリリービング retrieving）などをビデオにとり観察した。また、仔マウスの生存率を確認した。

4. 研究成果

(1) 巣作り（ネストスコア）

以下のようにスコアの基準を設定し、ビデオ撮影して解析した。

0: 巣の場所が判別できない； 1: 巣の場所はわかるが、仔が長時間回収されずに巣外にいる；
2: 巣材が盛られていないが、巣の場所は分かる； 3: 周りよりの巣材を盛ってあるが、仔が見えている； 4: お椀型、母は見えるが、仔は外から見えない； 5: ドーム状、母親も隠れる

図 1 のスキームに示すように、出産直前の 20:00 からビデオ撮影を開始し、P1 の 20:00 まで撮影を行い、上記スコアの基準に基づいてスコアを算出した。S の結果 P0 において MS 群で低下傾向を示したが、E19、P1、P2 のいずれにおいても対照群と MS 群の間に有意差は認められなかった。

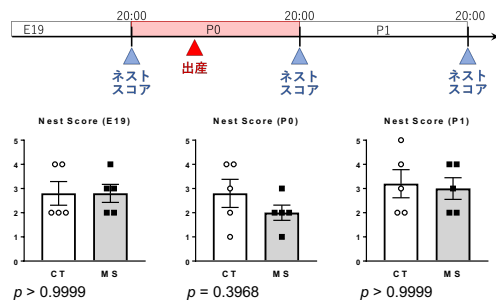


図1 ネストスコア

(2) ネストの外に滞在した時間およびネストから外に出た回数

P1において1時間毎に10分間を解析した(10分 x 24=240分)結果を図2に示す。

いずれもMS群において対照群より増加する傾向は認められたが、有意差はなかった。

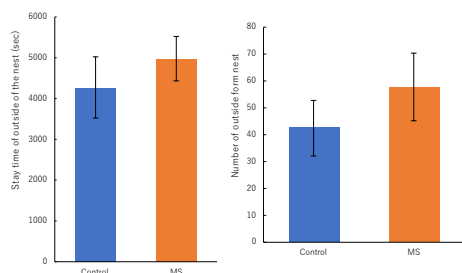


図2 ネストの外に滞在した時間とネストから外に出た回数

(3) レトリリービング

P2 において経過した時間毎に仔マウスをレトリーピングした割合を算出した。対照群では 120 秒までにレトリーピングを示す場合が約 70%であったの対し、MS 群では 120 秒までにレトリーピングしたマウスは 25%以下であり、600 秒までかかったものが 40 数%認められた。

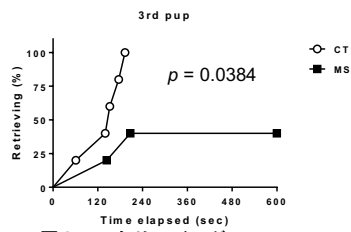


図3 レトリーピング

(4) 生存率

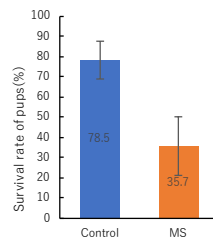


図4 生存率

生後 10 週齢まで生存したかについて解析したところ、MS 群において有意に生存率が低下しており、そのうち 80%は P2 までに死亡が認められた。

以上、(1)～(3)の養育行動の解析から、幼少期に MS を経験したメスマウスは母親になった際の養育行動が低下する傾向が認められた。また、多くの仔マウスが P2 の段階で死亡し、成体になるまでの生存率が 35.7%と対照群の 78.5%に比して極めて低かったことの要因の一つに、これらの養育行動の低下が考えられるが、その他エネルギー代謝、免疫系など全身レベルでの解析が今後必要と考える。

平成 29 年度～令和 2 年度の 4 年間において、母子分離ストレスによって活動する神経細胞をラベリングする遺伝子改変マウスの作製に成功することができず、このプロジェクトをさらに発展させるため、鋭意努力していきたいと考える。

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 7件）

1. 著者名 西真弓	4. 巻 39
2. 論文標題 幼少期ストレスが脳と行動に及ぼす影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 731-733
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 Endo N, Makinodan M, Mannari-Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Somayama N, Komori T, Kishimoto T, Nishi M.	4. 巻 11
2. 論文標題 The effects of maternal separation on behaviours under social-housing environments in adult male C57BL/6 mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80206-3	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 -
1. 著者名 Horii-Hayashi N, Nomoto K, Endo N, Yamanaka A, Kikusui T, Nishi M	4. 巻 24
2. 論文標題 Hypothalamic perifornical Urocortin-3 neurons modulate defensive responses to a potential threat stimulus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101908-101908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101908	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 Nish M	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of early-life stress on the brain and behaviors: Implications of early maternal separation in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E7212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197212	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 Hashimoto T, Kawata M, Hirahara Y, Nishi M, Iino S, and Matsuda K- I	4. 巻 153
2. 論文標題 Scaffold attachment factor B: Distribution and interaction with ER in the rat brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Histochem and Cell Biol	6. 最初と最後の頁 323-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01853-1	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 Azuma C, Minami T, Nishi M*	4. 巻 1
2. 論文標題 Effects of early life adverse experience on contents of essential trace elements related to the antioxidative system in the adult mouse hippocampus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychology	6. 最初と最後の頁 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/psych.2020.112020	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 遠藤のぞみ、牧之段学、西真弓	4. 巻 46
2. 論文標題 マウス集団内長期行動解析の試み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Sci Digest	6. 最初と最後の頁 4-5
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 Endo N, Makinodan M, Somayama N, Komori T, Kishimoto T, Nishi M	4. 巻 68
2. 論文標題 Characterization of behavioral phenotypes in the BTBR ⁺ mouse model of autism spectrum disorder under social housing conditions using the multiple animal positioning system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 319-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.18-0177	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 西真弓	4. 巻 92
2. 論文標題 性ホルモンと脳機能	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 分子精神医学	6. 最初と最後の頁 18-24,
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 Endo N, Ujita W, Fujiwara M, Miyauchi H, Mishima H, Makino Y, Hashimoto L, Oyama H, Makinodan M, Nishi M, Tohyama C, Kakeyama M	4. 巻 1
2. 論文標題 Multiple animal positioning system shows that socially-reared mice influence the social proximity of isolation-reared cagemates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0213-5	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 Horii-Hayashi N, Nishi M	4. 巻 51
2. 論文標題 A Newly Defined Area of the Mouse Anterior Hypothalamus Involved in Septohypothalamic Circuit: Perifornical Area of the Anterior Hypothalamus, PeFAH	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.17030	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 Nishi M, Sasagawa T, Horii-Hayashi N	4. 巻 149
2. 論文標題 Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nihon Yakurigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 72-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.149.72	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 Okuda A, Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Shimizu T, Shigematsu H, Iwata E, Morimoto Y, Masuda K, Koizumi M, Akahane M, Nishi M, Tanaka Y	4. 巻 26
2. 論文標題 Bone marrow stromal cell sheets may promote axonal regeneration and functional recovery with suppression of glial scar formation after spinal cord transection injury in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Spine	6. 最初と最後の頁 388-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.8.SPINE16250	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 Y, Ozawa K, Komatsubara T., Zhao J, Nishi M, Yoshizumi M	4. 巻 27
2. 論文標題 Detection of Nitric Oxide Induced by Angiotensin II Receptor Type 1 Using Soluble Guanylate Cyclase beta1 Subunit Fused to a Yellow Fluorescent Protein, Venus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Fluorescence	6. 最初と最後の頁 399-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10895-016-1968-z	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 Nishikawa K., Furube E., Morita S., Horii-Hayashi N., Nishi M., Miyata S.	4. 巻 29
2. 論文標題 Structural Reconstruction of the Perivascular Space in the Adult Mouse Neurohypophysis During an Osmotic Stimulation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 12456
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12456	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 Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Okuda A, Hashimoto T, Azuma C, Nishi M	4. 巻 641
2. 論文標題 Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 33-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.01.025	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 Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Nishi M	4. 巻 92
2. 論文標題 Insights from extracellular matrix studies in the hypothalamus: structural variations of perineuronal nets and discovering a new perifornical area of the anterior hypothalamus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-016-0375-5	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 -

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 西真弓
2. 発表標題 マウス視床下部新規神経領域の機能携帯解析
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西真弓、遠藤のぞみ、山山奈実
2. 発表標題 マウス反復社会的敗北ストレスが報酬獲得における“やる気”に及ぼす影響
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井謹子、野元謙作、菊水健史、山中彰弘、西真弓
2. 発表標題 視床下部ニューロンの新たな機能 潜在的脅威に対する防御行動の調節
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤のぞみ、西真弓
2. 発表標題 発達期環境がマウスの集団内行動様式に与える影響
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishi M, Endo N, Somayam N
2. 発表標題 Effects of repeated social defeat stress on effort-based decision-making behavior in adult male mice.
3. 学会等名 IBNS 29th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Endo N, Makinodan M, Kakeyama M, Nishi M
2. 発表標題 Long-term behavioral analysis in mouse models under group-housed conditions using the Multiple Animal Positioning System (MAPS).
3. 学会等名 IBNS 29th Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤のぞみ、牧之段学、西真弓
2. 発表標題 BTBR自閉症モデルマウスの発達期コルチコステロン濃度の検討
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Azuma C, Nakano K, Kitagawa Y, Tukai A, Tikayama Y, Hayasi M, Uesaka H, Suwanai H, Higashitani Y, Horii-Hayashi N, Nishi M
2. 発表標題 Persistent sciatic vein connection with the small saphenous vein and the deep femoral vein.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Horii N, Nomoto K, Kikusui T, Nishi M
2. 発表標題 Perifornical hypothalamic neurons promote risk assessment behavior to a novel object.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西真弓.
2. 発表標題 幼少期ストレスが脳に及ぼす影響.
3. 学会等名 日本におけるケミカルバイオロジーの新展開第189委員会 定例会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishi M
2. 発表標題 Effects of early life adversity on the brain.
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishi M
2. 発表標題 Effects of early life adverse experiences on the brain: Implications from maternal separation in mice
3. 学会等名 Chaina-Japan High-end Forum on Medical and Health Cooperation 2019. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sasagawa T, Horii-Hayashi N, Endo N, Nishi M.
2. 発表標題 Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation in mice.
3. 学会等名 The Third Sino-Japan Symposium on the frontier of Behavioral Neuroendocrinology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Somayama N, Endo N, Komori T, Okuda M, Nozu H, Nishi M
2. 発表標題 The effects of repeated-social defeat stress on social behavior and decision-making related to reward acquisition in mice
3. 学会等名 The 3rd Sino-Japan Symposium on the frontier of Behavioral Neuroendocrinology. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Azuma C, Oishi T, Kojima Y, Oyama S, Oyama M, Minami T, Nishi M
2. 発表標題 Characteristics of Mineral Accumulation in the Monkey Lungs.
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会 • 全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Endo N, Somayama N, Komori T, Nishi M
2. 発表標題 Effects of repeated social defeat stress on effort-based decision-making behavior in mice
3. 学会等名 第42日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山奈実、遠藤のぞみ、小森崇史、西真弓
2. 発表標題 ハイコストハイリターン/ローコストローリターンの選択
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会 • 全国学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishi M, Endo N, Mannari T
2. 発表標題 Effects of early life stress on reward seeking behaviors.
3. 学会等名 8th Asia Pacific International Congress of Anatomists and 68th Korean Associating of Anatomists. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西真弓、遠藤のぞみ、堀井謹子
2. 発表標題 妊娠中の受動喫煙が子供の摂食行動・嗜好性行動に及ぼす影響の分子基盤の解明.
3. 学会等名 公益財団法人 喫煙科学研究財団第33回平成29年度助成研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Endo N, Makinodan M, Horii N, Somayama N, Komori T, Kishimoto T, Nishi M
2. 発表標題 Characterization on of usual behaviors under group-housing conditions by the Multiple Animals Positioning System in the BTBR T+ /J mouse model of autism.
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山奈実、遠藤のぞみ、小森崇史、西真弓
2. 発表標題 うつ病モデルマウスにおける“意欲”の多角的評価
3. 学会等名 第29回日本行動神経内分泌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井謹子、遠藤のぞみ、笹川誉世、西真弓
2. 発表標題 マウス脳におけるペリニューロナルネットの時空間特異的形成：WFA染色による解析。
3. 学会等名 第59回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井謹子、西真弓
2. 発表標題 視床下部新規領域 PeFAH の Urocortin3/Enkephalin 共発現ニューロンの機能
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Azuma C, Minami T, Nishi M
2. 発表標題 Mineral changes in mouse hippocampus after maternal separation
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤のぞみ、牧之段学、堀井謹子、杣山奈実、小森崇史、岸本年史、西真弓
2. 発表標題 集団飼育環境における自閉症モデルマウスの行動解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蜂谷奈都子、笹川誉世、堀井謹子、遠藤のぞみ、西真弓
2. 発表標題 マウスにおける胎児期受動喫煙が摂食、情動行動に及ぼす影響
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishi M
2. 発表標題 Neural networks between a newly identified perifornical area of the anterior hypothalamus and lateral septum: chemogenetic investigations for physiological roles of urocortin3/enkephalin co-expressing neurons.
3. 学会等名 The 12th China-Japan Joint Seminar on Histochemistry and Cytochemistry. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西真弓
2. 発表標題 ストレスの神経科学：コルチコステロイド受容体のリアルタイムイメージングから幼少期ストレスの研究まで
3. 学会等名 第58回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤のぞみ、牧之段学、堀井謹子、杣山奈実、小森崇史、岸本年史、西真弓
2. 発表標題 新規行動解析システムによる社会的集団における自閉症モデルマウスの行動表現型解析
3. 学会等名 第93回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Azuma C, Sasagawa T, Minami T, Nishi M
2. 発表標題 Quantitative changes of hippocampal selenium and plasma protein carbonyl in mice after maternal separation
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀井謹子、笹川誉世、並河知宏、西真弓
2. 発表標題 視床下部新領域PeFAHの機能
3. 学会等名 第122回日本解剖学会総会 全国学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Horii N, Sasagawa T, Nishi M
2. 発表標題 Neural circuit controlling defensive active coping with inanimate threats
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 西真弓	4. 発行年 2020年
2. 出版社 講談社サイテイク	5. 総ページ数 179
3. 書名 栄養科学シリーズNEXT 解剖生理学第3版(分担執筆: 4.1; 6)	

1. 著者名 西真弓 翻訳(分担)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 705(分担: 387-424)
3. 書名 スタンフォード神経生物学	

〔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	堀井 謹子 (Horii Noriko) (80433332)	奈良県立医科大学・医学部・講師 (24601)	

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
---------	---------