

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03428

研究課題名(和文) ゲノム解析に基づく抗精神病薬の開発を指向した大脳基底核回路の神経薬理学的研究

研究課題名(英文) Genomic analysis-based neuropharmacological study on basal ganglia-thalamocortical circuits for new drug discovery in schizophrenia

研究代表者

山田 清文 (Yamada, Kiyofumi)

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30303639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は統合失調症患者から同定されたARHGAP10遺伝子変異を有する病態モデルマウスを作出し、その表現型解析から新規治療標的としてRhoキナーゼ(ROCK)を同定した。本研究では、高次脳機能制御におけるROCKの役割を解明するために、非選択的ROCK阻害薬FasudilとROCK2選択的阻害薬KD025を用いた薬理的機能解析を行った。さらに、線条体のドーパミンD1受容体発現中型有棘神経細胞(DIR-MSN)の神経活動、ならびに脱分極誘発性ドーパミンおよびセロトニン遊離に対するROCK阻害薬の効果を調べた。その結果、ROCK2は新規抗精神病薬の開発のための優れた創薬標的とな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

SCZは思春期以降に発症する代表的な精神疾患である。有病率は約1%であり、本邦の患者数は79.5万人、その内18.7万人は入院治療を受けており、経済的損失は、間接的費用を含めると年間2.8兆円に達する。SCZの病因・病態は未解明であり、その治療は抗精神病薬を用いた対症療法が中心であるが、十分な薬物治療をしても約2/3の患者には精神障害が残存し、再発・再燃を繰り返す。したがって、従来の抗精神病薬の延長線上ではない、真に有効な治療薬の開発は患者・家族だけでなく社会的要請である。本研究結果は、新規抗精神病薬の開発のための創薬標的としてROCK2を同定した。

研究成果の概要(英文)：We have generated a disease model mouse with ARHGAP10 gene mutation identified in a Japanese schizophrenia (SCZ) patient and identified Rho kinase as a novel therapeutic target by phenotypic analysis. In order to elucidate the role of Rho kinase in the regulation of higher brain functions, we performed pharmacologic functional analysis with fasudil, a non-selective ROCK inhibitor, and KD025, a selective ROCK2 inhibitor in this study. We also analyzed the effects of ROCK inhibitors on neuronal activity in striatal dopamine D1 receptor-expressing medium spiny neurons (DIR-MSN) in which GCaMP has been expressed with AAV expression vector. Furthermore, the effects of Fasudil and KD025 on depolarization-evoked dopamine (DA) and serotonin (5HT) release in the nucleus accumbens were analyzed using an in vivo dialysis system. Our findings suggest that ROCK2 could be a better drug target for developing novel antipsychotics.

研究分野：薬理学

キーワード：統合失調症 Rhoキナーゼ 抗精神病作用 Fasudil

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症(SCZ)は思春期以降に発症する代表的な精神疾患であり、主な症状は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下や社会性障害などの陰性症状、および認知機能障害である。その有病率は約1%であり、本邦の患者数は79.5万人、その内18.7万人は入院治療を受けており、入院精神障害患者の約60%を占めている。経済的損失は、心血管障害、感染症に次いで3番目、間接的費用を含めると年間2.8兆円に達する。

(2) SCZの病因・病態は未解明であり、その治療は抗精神病薬を用いた対症療法が中心である。ドーパミンD2受容体(D2R)やセロトニン5-HT₂受容体(5-HT₂R)遮断作用などを有するリスペリドン、オランザピン、アリピプラゾールなどの所謂、第二世代抗精神病薬が第一選択薬として使用されるが、十分な薬物治療をしても約2/3の患者には精神障害が残存し、再発・再燃を繰り返す。即ち、SCZはアンメット・メディカルニーズの高い疾患であり(ヒューマンサイエンス振興財団平成27年度国内基盤技術調査報告書)従来の抗精神病薬の延長線上ではない新しい作用機序を有する治療薬の開発が必要である。

(3) 名古屋大学・尾崎らは、日本人SCZ患者からARHGAP10遺伝子(オッズ比=11.8)を含む多くの疾患関連遺伝子を同定した(Cell Rep, 2018)。ARHGAP10遺伝子はRhoAなどの低分子量Gタンパク質の不活性化に関与するGAPドメインをコードし、患者型変異によりエフェクターであるRhoキナーゼ(ROCK)の活性化が起こる(Sekiguchi et al., Transl. Psychiatry, 2020)。

(4) 我々は、ゲノム編集技術(TALEN法)を用いてARHGAP10遺伝子に患者型変異[SNV(S490P)とCNVフレームシフト変異(NHEJ)]を導入したSCZの病態モデル動物(ARHGAP10遺伝子変異マウス)の作出に成功した。表現型解析から新規治療標的としてROCKを同定し、さらにROCK阻害薬Fasudilの抗精神病作用をSCZモデルマウスで確認して国際特許を申請した(特願2018-194682、平成30年10月15日)。

2. 研究の目的

(1) SCZの治療標的としてROCKを同定したが、脳機能制御におけるその役割は未解明である。本研究の第一の目的は、高次脳機能制御におけるROCKの役割を解明することである。選択的阻害剤を薬理的ツールとして学習記憶や社会性などの高次脳機能制御におけるROCKの役割を解き明かす。

(2) 第二の目的は、SCZの中核症状の基盤となる脳神経回路・細胞群を明らかにすることである。従来の抗精神病薬は、幻覚・妄想などの陽性症状には比較的良好な効果を示すのに対し、陰性症状や認知障害に対しては効果が乏しいことが知られている。一方、Fasudilは、陽性症状のみならず、陰性症状および認知障害の動物モデルにも優れた改善効果を示した。この既存薬とROCK阻害薬の効果の差異の神経基盤を明確化するため、陽性症状、陰性症状および認知機能障害の基盤となる脳神経回路とそれを構成する細胞群を同定する。

3. 研究の方法

(1) ROCK1とROCK2に対して同等の阻害効果を有するFasudil、ROCK2選択的阻害薬KD025を用いた薬理的機能解析を行う。まずはSCZ動物モデルを用いてKD025の抗精神病効果を検討し、真の創薬標的がROCK1かROCK2かを明らかにする。さらに、脳内局所微量投与試験の結果、Y27632の認知機能改善効果は背側線条体を介すると考えられるので、大脳基底核回路に焦点を絞って神経薬理的解析を進める。

(2) 細胞選択的にGCaMPを発現するマウスにROCK阻害薬を投与し、ワイアレスファイバーフォトメトリー(TFpho)システムを用いて線条体中型有棘神経細胞(D1R-MSNs, D2R-MSNs)、アストロサイトあるいはドーパミン神経の細胞活動を測定する。また、in vivo マイクロダイアリシスシステムを用いて、細胞外ドーパミン(DA)とセロトニン(5-HT)を定量する。

4. 研究成果

(1) SCZ動物モデルに対するROCK阻害薬の効果

低用量メタンフェタミン処置したARHGAP10変異モデルマウス(ARHGAP10変異モデル)メタンフェタミン処置マウス(メタンフェタミンモデル)およびNMDA受容体拮抗薬MK801処置マウス(MK801モデル)の行動障害に対する選択的ROCK2阻害薬KD025(経口投与)と非選択的ROCK阻害薬Fasudil(腹腔内投与)並びに既存の精神病薬(HaloperidolおよびClozapine)の効果を表1に示した。

Fasudil(3-20mg/kg, i.p.)と同様、KD025(100-200mg/kg, p.o.)はSCZの病態モデルであるARHGAP10変異モデルの認知障害を改善し、薬理的な症状モデルであるメタンフェタミンモデル

および MK801 モデルの認知障害、陽性症状モデルである MK801 誘発性の多動および社会性障害に対して改善効果を示した。KD025 は抗精神病薬様作用を示す用量 (100-300mg/kg, p.o.) ではマウスの心拍数と血圧には全く影響を及ぼさなかったが、Fasudil (20mg/kg, i.p. or p.o.) は血圧を有意に低下した (図 1)。以上より、ROCK2 は心血管系の副作用が少ない、優れた抗精神病薬の創薬標的になり得ることが示唆された。

表 1 . 各種統合失調症モデルに対する ROCK2 選択的阻害薬 KD025 の効果

動物モデル	行動試験	KD025 (mg/kg, p.o.)	Fasudil (mg/kg, i.p.)	Haloperidol (mg/kg, p.o.)	Clozapine (mg/kg, p.o.)
ARHGAP10変異モデル	タッチパネル (METH 0.3 mg/kg)	100-200	3-20	ND	ND
メタンフェタミンモデル	タッチパネル	100-200	10-20	0.6-1.0	無効
	新奇物体認識	ND	ND	ND	ND
	プレパルス抑制	ND	無効	ND	ND
	運動過多	ND	20	1	10
MK801モデル	タッチパネル		20	0.3	10
	新奇物体認識	200-300	10-20	無効	5
	プレパルス抑制	無効	20	無効	無効
	運動過多	200	10-20	0.3	無効
	社会性行動	100	10	無効	5
新生児PolyI:Cモデル	新奇物体認識	ND	10	無効	5
	プレパルス抑制	ND	無効	0.3	5

ND:未実施

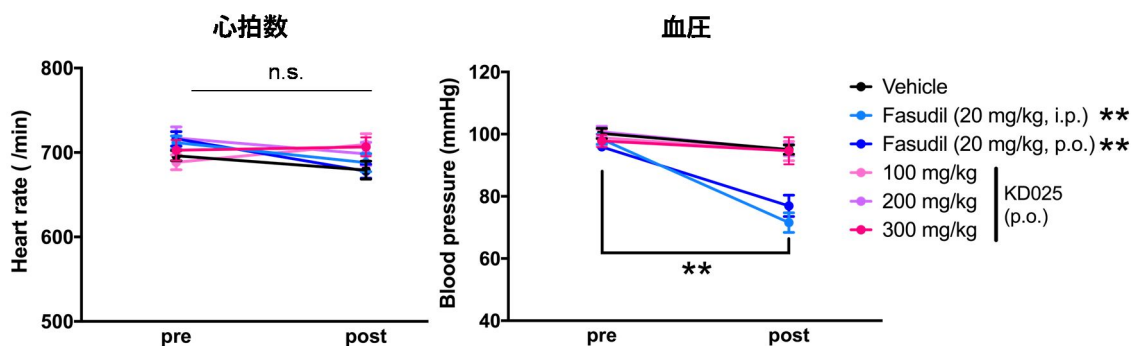


図 1. マウスの心拍数および血圧に対する KD025 と Fasudil の効果

(2) マウス側坐核における脱分極性 DA および 5-HT 遊離に対する ROCK 阻害薬の効果

SCZ の病態生理と関係の深い側坐核における DA および 5-HT 遊離に対する選択的 ROCK2 阻害薬 KD025 と非選択的 ROCK 阻害薬 Fasudil の効果を in vivo dialysis 法を用いて解析した。脱分極性抗カリウム刺激により側坐核の細胞外 DA および 5-HT レベルはそれぞれ約 6 倍および 4 倍程度に増加した。KD025 は用量依存的に高カリウム誘発性 5-HT 遊離を用量依存的に抑制したが、DA 遊離に対しては影響を及ぼさなかった (図 2)。一方、高濃度の fasudil (20 μ M) は、顕著に細胞外 DA および 5-HT レベルを抑制したが、10 μ M 以下の濃度では明確な効果は認められなかった。

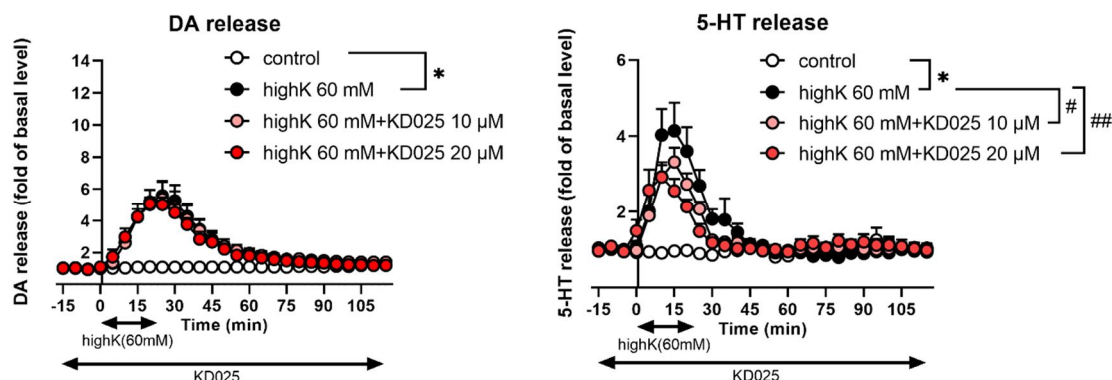


図 2. マウス側坐核における脱分極性 5-HT 遊離に対する KD025 の効果

(3) ARHGAP10 変異モデルマウスの前頭葉皮質の錐体神経細胞のスパン密度に変化に対する ROCK 阻害薬の効果

ARHGAP10 モデルマウスでは前頭葉皮質の錐体神経細胞のスパン密度が有意に低下しており、この結果は統合失調症患者の死後脳解析の結果と一致している。Fasudil (20mg/kg) あるいは KD025 (200mg/kg) を 1 日 1 回 7 日間連続で経口投与すると、ARHGAP10 変異モデルマウスの減少したスパン密度は野生型マウスのレベルまで回復した。一方、野生型マウスに ROCK 阻害薬を連続投与してもスパン密度に変化は認められなかった (図 3)。

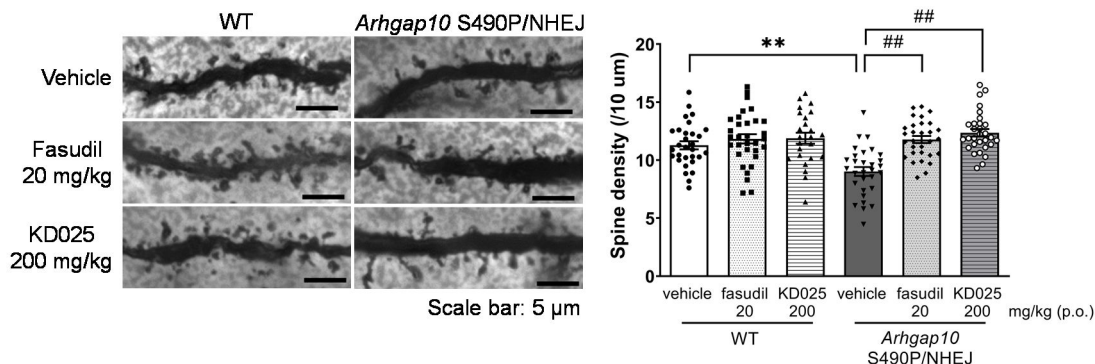


図 3. ARHGAP10 変異モデルマウスのスパン密度の低下に対する ROCK 阻害薬の効果

(4) メタンフェタミン処置 SCZ モデルマウスにおける ROCK 活性の変化と Fasudil の効果

表 1 に示したように、ROCK 阻害薬は ARHGAP10 変異モデルだけでなく、ARHGAP10 遺伝子に変異のない薬理的 SCZ モデル (メタンフェタミンモデルおよび MK801 モデル) においても抗精神病薬様の効果を示した。そこで、そのメカニズムを調べるため、メタンフェタミンモデルマウスの脳内 ROCK 活性を調べた。具体的には、ROCK の基質タンパク質のリン酸化レベルの変化を免疫組織染色法あるいは Western blot 法により解析した。図 4 に示したように、メタンフェタミン (1mg/kg, i. p.) を処置したマウスの線条体 (DMS) において、ROCK の基質タンパク質の一つである MYPT1 のリン酸化体 (p-MYPT1) を発現する神経細胞数がコントロール群に比較して有意に増加した。一方、Fasudil (20mg/kg) を前処置すると、p-MYPT1 発現神経細胞数は有意に減少した (図 4)。メタンフェタミン処置による p-MYPT1 発現神経細胞の増加と Fasudil の抑制効果は前頭葉皮質においても観察された。さらに、Rho キナーゼの基質タンパク質として MLC2 (Thr18/Ser19) のリン酸化レベル (p-MLC21) をウエスタンブロットで調べた場合にも同様の変化が確認された。以上より、メタンフェタミンは側坐核を含む線条体領域において、Rho キナーゼを活性化すること、非選択的 ROCK 阻害薬 Fasudil はメタンフェタミン誘発性の Rho キナーゼ活性を抑制することが示唆された。

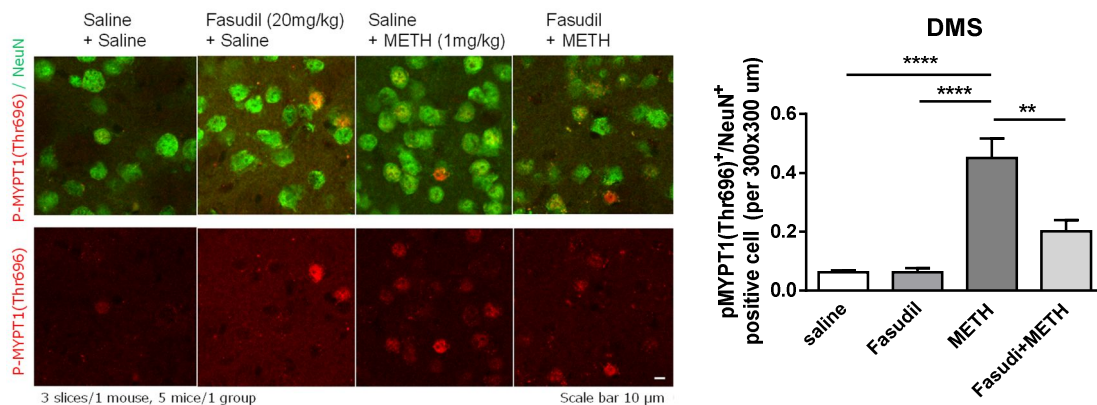


図 4. メタンフェタミン処置 SCZ モデルマウスにおける p-MYPT1 発現神経細胞数の変化と Fasudil の効果

(5) メタンフェタミン処置 SCZ モデルマウスにおける線条体 DA-D1 受容体発現中型有棘神経細胞 (DIR-MSN) の神経活動に対する Fasudil の効果

まず、線条体の DIR-MSN 特異的に GCaMP を発現するマウスを作製するために、D1-Cre マウス線条体に AAV-FLEX-GCaMP6 を注入した。DIR-MSN への GCaMP6 の発現を確認した後、メタンフェタミンを処置し、TFpho システムを用いて脳細胞活動の変化を解析した。

メタンフェタミン (1mg/kg) により、D1R-MSN の GCaMP シグナルの有意な上昇が認められ、神経

活動の上昇が示唆された。Fasudil はメタンフェタミンによる自発運動量の増加を有意に抑制し、D1R-MSN の神経活動の変化に対しても抑制傾向を示した。

(6) 考察

ARHGAP10 遺伝子変異モデルと 2 種類の薬理的 SCZ モデルマウス (メタンフェタミンモデルおよび MK801 モデル) を用いた行動薬理的解析において、選択的 ROCK2 阻害薬である KD025 は非選択的 ROCK 阻害薬である Fasudil と同等の抗精神病薬様作用を示した。一方、Fasudil が効果用量で強い血圧低下作用を示したのに対し、KD025 は心拍数と血圧に全く影響を及ぼさなかった。これら薬理的解析により、新しい抗精神病薬の創薬標的としては ROCK2 が優れていることが示唆された。さらに、大脳皮質の神経スパイン密度の解析より、ROCK 阻害薬には興奮性神経伝達の場合であるスパイン密度の改善効果も期待できることが明らかとなった。ROCK 阻害薬の抗精神病薬作用のメカニズムとして、5-HT などの神経伝達物質の脱分極性遊離に対する抑制作用と線条体の DIR-MSN に対する活動抑制の関与が示唆された。

< 引用文献 >

Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Okada T, Uno Y, Morikawa M, Ishizuka K, Shiino T, Kimura H, Arioka Y, Yoshimi A, Takasaki Y, Yu Y, Nakamura Y, Yamamoto M, Iidaka T, Iritani S, Inada T, Ogawa N, Shishido E, Torii Y, Kawano N, Omura Y, Yoshikawa T, Uchiyama T, Yamamoto T, Ikeda M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Someya T, Watanabe Y, Egawa J, Nunokawa A, Itokawa M, Arai M, Miyashita M, Kobori A, Suzuki M, Takahashi T, Usami M, Kodaira M, Watanabe K, Sasaki T, Kuwabara H, Tochigi M, Nishimura F, Yamasue H, Eriguchi Y, Benner S, Kojima M, Yassin W, Munesue T, Yokoyama S, Kimura R, Funabiki Y, Kosaka H, Ishitobi M, Ohmori T, Numata S, Yoshikawa T, Toyota T, Yamakawa K, Suzuki T, Inoue Y, Nakaoka K, Goto YI, Inagaki M, Hashimoto N, Kusumi I, Son S, Murai T, Ikegame T, Okada N, Kasai K, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, Ozaki N.: Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep.* 2018 Sep 11;24(11):2838-2856. doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.022.

Sekiguchi M, Sobue A, Kushima I, Chenyao W, Kato H, Arioka Y, Kodama A, Kubo H, Ito N, Sawahata M, Hata K, Ikeda R, Shinno M, Mizukoshi C, Tsujimura K, Yoshimi A, Ishizuka K, Takasaki Y, Kimura H, Xing J, Yu Y, Yamamoto M, Okada T, Shishido E, Inada T, Takano T, Kuroda K, Amano M, Aleksic B, Yamamoto T, Sakuma T, Aida T, Tanaka K, Hashimoto R, Arai M, Ikeda M, Iwata N, Shimamura T, Nagai T, Nabeshima T, Kaibuchi K, Yamada K, Mori D, Ozaki N: ARHGAP10, which encodes Rho GTPase-activating protein 10, is a novel gene for schizophrenia risk. *Transl. Psychiat.*, 10(1):247, 2020. doi: 10.1038/s41398-020-00917-z.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sawahata M, Asano H, Nagai T, Ito N, Kohno T, Nabeshima T, Hattori M, Yamada K.	4. 巻 173
2. 論文標題 Microinjection of reelin into the mPFC prevents MK-801-induced recognition memory impairment in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol. Res.	6. 最初と最後の頁 105832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.phrs.2021.105832	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 Liao J, Dong G, Wulaer B, Sawahata M, Mizoguchi H, Mori D, Ozaki N, Nabeshima T, Nagai T, Yamada K.	4. 巻 416
2. 論文標題 Mice with exonic RELN deletion identified from a patient with schizophrenia have impaired visual discrimination learning and reversal learning in touchscreen operant tasks.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behav. Brain Res.	6. 最初と最後の頁 113569
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113569	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 Tsuneura Y, Nakai T, Mizoguchi H, and Yamada K	4. 巻 23
2. 論文標題 New strategies for the treatment of neuropsychiatric disorders based on Reelin dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1829
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23031829	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 Daisuke Ibi, Genki Nakasai, Nayu Koide, Masahito Sawahata, Takao Kohno, Rika Takaba, Taku Nagai, Mitsuharu Hattori, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada, Masayuki Hiramatsu	4. 巻 14
2. 論文標題 Reelin Supplementation Into the Hippocampus Rescues Abnormal Behavior in a Mouse Model of Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Cell Neurosci.	6. 最初と最後の頁 285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncel.2020.00285. eCollection 2020.	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 Bolati Wulaer, Kazuhiro Hada, Akira Sobue, Norimichi Itoh, Toshitaka Nabeshima, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada	4. 巻 13
2. 論文標題 Overexpression of astroglial major histocompatibility complex class I in the medial prefrontal cortex impairs visual discrimination learning in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-020-00710-5.	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 Kazuhiro Hada, Bolati Wulaer, Taku Nagai, Norimichi Itoh, Masahito Sawahata, Akira Sobue, Hiroyuki Mizoguchi, Daisuke Mori, Itaru Kushima, Toshitaka Nabeshima, Norio Ozaki, Kiyofumi Yamada	4. 巻 14
2. 論文標題 Mice carrying a schizophrenia-associated mutation of the Arhgap10 gene are vulnerable to the effects of methamphetamine treatment on cognitive function: association with morphological abnormalities in striatal neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Brain	6. 最初と最後の頁 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00735-4.	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 Yumi Tsuneura, Masahito Sawahata, Norimichi Itoh, Ryoya Miyajima, Daisuke Mori, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori, Akira Sobue, Taku Nagai, Hiroyuki Mizoguchi, Toshitaka Nabeshima, Norio Ozaki, Kiyofumi Yamada	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochem Int .	6. 最初と最後の頁 104954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104954.	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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Kiyofumi Yamada, Kazuhiro Hada, Taku Nagai
2. 発表標題 The Mice Carrying Schizophrenia-associated Mutation of Arhgap10 Gene are Vulnerable to Psychostimulants: Association with Morphological Abnormalities in Striatal Neurons.
3. 学会等名 CINP2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yumi Tsuneura, Masahito Sawahata, Norimichi Ito, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori, Taku Nagai, Kiyofumi Yamada.
2. 発表標題 Development of ADAMTS-3 Knockdown Method for Enhancement of Reelin Signaling in vitro.
3. 学会等名 CINP2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Norimichi Ito, Takaaki Matsui, Ayato sato, Kazuhiro Hada, Yumi Tsuneura, Taku Nagai, Toshitaka Nabeshima, Kiyofumi Yamada
2. 発表標題 Comprehensive Phosphoproteomic Analysis in Reelin Mutant Mice Revealed a Crucial Role of Twinfilin-1 in Spine Development.
3. 学会等名 CINP2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中里奈子、羽田和弘、溝口博之、澤幡雅仁、永井拓、森大輔、鍋島俊隆、貝淵弘三、尾崎紀夫、山田清文
2. 発表標題 Arhgap10遺伝子変異マウスの神経活動の解析にむけたin vivoカルシウムイメージング法の確立
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kiyofumi Yamada, Kazuhiro Hada, Taku Nagai
2. 発表標題 The Mice Carrying Schizophrenia-associated Mutation of Arhgap10 Gene are Vulnerable to Psychostimulants: Association with Morphological Abnormalities in Striatal Neurons.
3. 学会等名 CINP2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中 里奈子、澤幡 雅仁、高瀬 冴子、Liu Yue、羽田 和弘、溝口 博之、永井 拓、鍋島 俊隆、尾崎 紀夫、山田 清文
2. 発表標題 MK-801処置マウスの統合失調症様行動及び側坐核における神経伝達物質遊離に対するRhoキナーゼ阻害剤ファスジルの効果
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021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	永井 拓 (Nagai Taku) (10377426)	藤田医科大学・精神・神経病態解明センター・教授 (33916)	
研究分担者	溝口 博之 (Mizoguchi Hiroyuki) (70402568)	名古屋大学・医学部附属病院・准教授 (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
---------	---------