

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07064

研究課題名（和文）うつ病態発症・治療の決定因子の同定

研究課題名（英文）Identification of determinants of depression pathogenesis and treatment

研究代表者

永安 一樹（Nagayasu, Kazuki）

京都大学・薬学研究科・助教

研究者番号：00717902

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：背側縫線核（DRN）セロトニン神経の慢性的活性化が、持続的な抗うつ作用をもたらすかを光遺伝学的手法により調べた。その結果、DRNセロトニン神経の慢性活性化により、持続的な抗うつ作用が引き起こされること、ならびにその機序として海馬における快感神経アンサンブルの選択的活性化があることを見出した。さらに、正中縫線核（MRN）セロトニン神経は、DRNセロトニン神経とは対照的に不快情動を担う神経であることを見出した。これらの結果は、セロトニン神経の中でもDRNセロトニン神経が抗うつ作用の中核を担っていること、MRNセロトニン神経はそれに拮抗する役割を有している可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により明らかにされた、背側縫線核セロトニン神経と正中縫線核セロトニン神経の機能的対照性と、背側縫線核セロトニン神経による持続的な抗うつ作用を併せて考えると、セロトニン神経伝達を個別に制御が可能な薬剤を開発することで、既存薬を超える抗うつ薬開発が可能になると考えられることから、本研究によりその基礎的知見が得られたものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Using optogenetic techniques, we investigated whether chronic activation of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus (DRN) causes persistent antidepressant effects. We found that chronic activation of DRN serotonergic neurons induces persistent antidepressant effects and that the mechanism is selective activation of the pleasant experience neural ensemble in the hippocampus. Furthermore, we found that the median raphe nucleus (MRN) serotonergic neurons are responsible for unpleasant emotions, in contrast to the DRN serotonergic neurons. These results suggest that among serotonergic neurons, the DRN serotonergic neurons play a central role in antidepressant effects and that the MRN serotonergic neurons may have an antagonistic role.

研究分野：神経薬理学

キーワード：セロトニン うつ病 光遺伝学 ウイルスベクター

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

うつ病は、本邦を含む先進国における最大の疾患負荷であり、長期にわたる抑うつ症状や、意欲の低下、喜びの減弱・消失などを主症状とする精神疾患である。その病態理解に基づく治療法開発の重要性が指摘されているが、長期にわたる様々なストレスがどのようにうつ病を発症させるのか、治療効果が見られるまでに数週間以上を要する抗うつ薬が、どのようにうつ病を治療しているのかは未だ明らかになっていない。

セロトニン合成酵素である TPH2 遺伝子の機能低下型多型が、うつ病患者より同定されている事、さらに、この多型に相当するアミノ酸置換を有する遺伝子改変マウスが、うつ様行動を示す事から、うつ病におけるセロトニン神経の重要性が極めて高いことが示唆されている。実際、我々は、抗うつ薬をマウスに4週間連続投与することで、セロトニン神経自身の活動が亢進することを報告している (Asaoka et al., Sci Rep. 2017)。また逆に、大きなマウスから攻撃されるといふ強いストレス (社会的敗北ストレス) を10日間繰り返し与えることで作製する、うつ病モデルマウスでは、逆にセロトニン神経の活動が減弱することも明らかにされている (Challis et al., J Neurosci. 2013)。これらの結果は、セロトニン神経の活動性と、うつ様症状との間に強い相関があることを示しているが、その因果関係や、詳細な分子メカニズムについては全く明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、相関のみに留まっている、セロトニン神経活動変化とうつ症状表出消失の時間的関係性およびその間の因果律を示すことおよび抗うつ薬・ストレスによるセロトニン神経活動性変化の分子メカニズムを明らかにすることの2点であった。本研究では、上記目的達成のために下記の研究を実施した。

(1) セロトニン神経活動とうつ症状発症の時間的関係性の解明

(2) 観察したセロトニン神経活動とうつ症状の因果関係の証明

これらを通して、うつ症状の表出/消失におけるセロトニン神経活動の決定的な役割を直接的に証明することを試みた。

3. 研究の方法

マウスのセロトニン神経活動を特異的に制御するためのウイルスベクターは既報に基づき作成した実験には C57BL/6J 系雄性マウス (日本 SLC、静岡) を使用した。実験は全て京都大学動物実験委員会による審査・承認を受け、「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守して行った。マウスはペントバルビタール (60 mg/kg)、イソフルランあるいは三種混合麻酔下で小動物用脳定位固定装置 (成茂、東京) に固定し、脳アトラスに従い、ウイルスベクターを DRN (マウス: プレグマより AP -4.4 mm, ML 0 mm, DV+3.4mm) 1 μ L (マウス) 投与した。

本研究では、TPH2 プロモーターの制御下で、eYFP 変異体である Venus (TPH2::Venus)、ChR2 変異体である CheRiff (TPH2::CheRiff)、光活性化プロトンポンプ eArchT (TPH2::eArchT) あるいはカルシウム依存性蛍光タンパク質である GCaMP6s (TPH2::GCaMP6s) を発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いた。ウイルス投与後、光ファイバーカニューレの先端が DRN の背側境界部の真上に配置するように埋め込んだ。行動分析後、全ての動物は経心灌流により固定し、AAV 感染を蛍光発現細胞の観察により確認した。AAV の投与および光ファイバーの設置に失敗した動物から得られたデータは除外した。AAV の作製および精製は、既報に従って行った。行動試験は常法に従い実施した。

4. 研究成果

セロトニン神経の中でも抗うつ作用を担うことを我々を含む複数のグループが明らかにしている背側縫線核 (DRN) セロトニン神経の慢性的活性化が、持続的な抗うつ作用をもたらすかを光遺伝学的手法により調べた。うつ病のマウスモデルとして繁用される、慢性社会的敗北ストレスを負荷したのち、DRN セロトニン神経の活性化 (2 sessions/day, 5 days) を行い、その後オープンフィールド試験、社会的相互作用試験、尾懸垂試験を実施した。その結果、オープンフィールド試験で測定した自発運動量には、CheRiff 群および陰性対照の Venus 群の間で有意な差は見出されなかった。一方で、社会的相互作用試験における相互作用率は CheRiff 群で有意に高値であり、尾懸垂試験における無動時間は有意に低値であった。これらの結果は、DRN セロトニン神経の慢性活性化により、持続的な抗うつ作用が引き起こされることを強く示唆している。

さらにその機序について明らかにするため、海馬の快経験神経アンサンブルに着目した検討を行った。既報に従い、海馬の快経験神経アンサンブルに蛍光タンパク質 mCherry を発現させたマウスに対して、DRN セロトニン神経の光遺伝学的活性化を行った直後に灌流固定を行った。神経活動マーカーである c-fos と mCherry の共局在率を組織化学的手法で調べたところ、快経験によりラベリングされた海馬の神経アンサンブルと DRN セロトニン神経により活性化された c-fos 陽性細胞との共局在率は、他の組み合わせ時に見られた共局在率よりも有意に高値であった。

この結果は、DRN セロトニン神経により海馬の快経験記憶が選択的に再活性化されている可能性を示唆している。この選択的活性化の機序について探索した結果、DRN セロトニン神経の中でも腹側被蓋野 (VTA) に投射するものを活性化するだけでも同様の結果が得られることを見出した。さらに、VTA に豊富に存在するドパミン神経により活性化されるドパミン受容体の阻害薬の前投与により、海馬の快経験神経アンサンプルの活性化および尾懸垂試験における無動時間の短縮効果が抑制された一方で、社会的相互作用率の上昇作用については有意な影響が観察されなかった。これらの結果は、DRN セロトニン神経による抗うつ作用については、ドパミン依存的な成分とドパミン非依存的な成分が存在し、ドパミン依存的な成分については特に逃避不可能なストレス下における行動戦略に大きな影響を与えている可能性を示唆している (成果論文 1)。

セロトニン神経は、DRN を含む 9 つの縫線核群に局在している。特に DRN および正中縫線核 (MRN) に局在するセロトニン神経は、大脳から中脳、小脳に至るほぼあらゆる脳領域に軸索を投射していることから、うつなどの情動制御において中心的な役割を担っていることが推定されている。我々を含む複数の研究グループが、DRN セロトニン神経は報酬により活性化されること、その人工的活性化は抗うつ作用に加えて快情動も誘発することを明らかにしてきた。快情動の消失は、うつ病の中核症状の一つであることから、この快情動誘発作用もまたセロトニンの有する抗うつ作用の一部を担っていることが想定される。一方で、MRN セロトニン神経が報酬にどのように応答するのか、その活動制御が情動にどのような影響を与え得るのかについてはほとんど明らかにされていない。そこで我々は、MRN セロトニン神経に GCaMP を発現させたマウスに *in vivo* ファイバーフォトメトリー法を適用することで、上記の点について検証した。その結果、MRN セロトニン神経は、DRN のものとは正反対に、報酬刺激により活動が減少することを明らかにした。また逆に、不快刺激によってその活動が亢進することも見出した。次に、快・不快情動に与える影響について、条件付け場所嗜好性/嫌悪性試験における CPP スコアを指標に光遺伝学的介入実験を行った結果、MRN セロトニン神経の活性化により CPP スコアが有意に減少した一方、その活動抑制により CPP スコアが有意に増加した。これらの結果は、MRN セロトニン神経は、DRN セロトニン神経とは対照的に、不快情動を担うセロトニン神経であることを強く示唆している。さらに、その神経・分子機序について探索した結果、MRN から脚間核 (IPN) に投射するセロトニン神経が上記現象の中心を担っていること、IPN 内の 5-HT_{2A} 受容体の活性化が不快情動の誘発に必要な十分であることを明らかにした。これらの結果は、二つの対照的な機能を有するセロトニン神経の制御が情動・ストレス制御において重要な役割を担っていることを示唆している (成果論文 2)。

< 成果論文 >

1. Nagai Y, Kisaka Y, Nomura K, et al. Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience. *Cell Rep.* 2023;42(3):112149. doi:10.1016/j.celrep.2023.112149
2. Kawai H, Bouchekioua Y, Nishitani N, et al. Median raphe serotonergic neurons projecting to the interpeduncular nucleus control preference and aversion. *Nat Commun.* 2022;13(1):7708. doi:10.1038/s41467-022-35346-7

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Nagai Yuma, Kisaka Yuri, Nomura Kento, Nishitani Naoya, Andoh Chihiro, Koda Masashi, Kawai Hiroyuki, Seiriki Kaoru, Nagayasu Kazuki, Kasai Atsushi, Shirakawa Hisashi, Nakazawa Takanobu, Hashimoto Hitoshi, Kaneko Shuji	4. 巻 42
2. 論文標題 Dorsal raphe serotonergic neurons preferentially reactivate dorsal dentate gyrus cell ensembles associated with positive experience	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112149 ~ 112149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112149	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 Furuta Haruka, Yamada Mari, Nagashima Takuya, Matsuda Shuichi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Increased expression of glutathione peroxidase 3 prevents tendinopathy by suppressing oxidative stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1137952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2023.1137952	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 Yamamoto Hiroki, Kayanuma Gen, Nagashima Takuya, Toda Chihiro, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Early Detection of Adverse Drug Reaction Signals by Association Rule Mining Using Large-Scale Administrative Claims Data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Safety	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) 10.1007/s40264-023-01278-4	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 Zhou Zijian, Nagashima Takuya, Toda Chihiro, Kobayashi Mone, Suzuki Takahide, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Asai Satoshi, Kaneko Shuji	4. 巻 14
2. 論文標題 Vitamin D supplementation is effective for olanzapine-induced dyslipidemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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) 10.3389/fphar.2023.1135516	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 Yamashita Shiori, Dozono Naoki, Tobori Shota, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Shirakawa Hisashi, Ueda Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Peripheral Beta-2 Adrenergic Receptors Mediate the Sympathetic Efferent Activation from Central Nervous System to Splenocytes in a Mouse Model of Fibromyalgia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3465 ~ 3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24043465	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 Nagaoka Koki, Asaoka Nozomi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 16
2. 論文標題 Enhancement of adenosine A2A signaling improves dopamine D2 receptor antagonist-induced dyskinesia via -arrestin signaling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	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) 10.3389/fnins.2022.1082375	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 Nozawa Keisuke, Suzuki Takahide, Kayanuma Gen, Yamamoto Hiroki, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Lisinopril prevents bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase 4 inhibitors via the Mas receptor pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	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) 10.3389/fimmu.2022.1084960	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 Zhou Zijian, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 46
2. 論文標題 Specific Cellular Effects of Low Bortezomib Concentrations on Purified Cultures of Schwann Cells, Satellite Glial Cells, Macrophages, and Dorsal Root Ganglion Neurons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 102 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00668	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 Nagaoka Koki, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 151
2. 論文標題 Acetaminophen improves tardive akathisia induced by dopamine D2 receptor antagonists	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 9~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.10.006	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 Kawai Hiroyuki, Bouchekioua Youcef, Nishitani Naoya, Niitani Kazuhei, Izumi Shoma, Morishita Hinako, Andoh Chihiro, Nagai Yuma, Koda Masashi, Hagiwara Masako, Toda Koji, Shirakawa Hisashi, Nagayasu Kazuki, Ohmura Yu, Kondo Makoto, Kaneda Katsuyuki, Yoshioka Mitsuhiro, Kaneko Shuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Median raphe serotonergic neurons projecting to the interpeduncular nucleus control preference and aversion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7708
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35346-7	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 Ma HaiXiang, Yu Qian, Shen Yue, Lian XiTing, Gu LeYuan, Wang YuLing, Xu Qing, Lu Han, Zhao HaiTing, Zeng Chang, Nagayasu Kazuki, Zhang HongHai	4. 巻 25
2. 論文標題 Dorsal raphe nucleus to pre-Botzinger complex serotonergic neural circuit is involved in seizure-induced respiratory arrest	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105228 ~ 105228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105228	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 Nakajima Hiroki, Fujita Sayaka, Kakaie Masashi, Nagayasu Kazuki, Oh hora Masatsugu, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 70
2. 論文標題 Orai2 channel regulates prostaglandin E2 production in TNF /IL1 stimulated astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.24188	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 Niu Misaki、(中略)、Hashimoto Hitoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabi6375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abi6375	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 Niu M, Kasai A, Tanuma M, Seiriki K, Igarashi H, Kuwaki T, Nagayasu K, Miyaji K, Ueno H, Tanabe W, Seo K, Yokoyama R, Ohkubo J, Ago Y, Hayashida M, Inoue KI, Takada M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Kaneko S, Okuno H, Yamanaka A, Hashimoto H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Claustrum mediates bidirectional and reversible control of stress-induced anxiety responses.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eabi6375
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatakama Hikari, Asaoka Nozomi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 206
2. 論文標題 A selective serotonin reuptake inhibitor ameliorates obsessive-compulsive disorder-like perseverative behavior by attenuating 5-HT2C receptor signaling in the orbitofrontal cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 108926 ~ 108926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2021.108926	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 Nagayasu Kazuki	4. 巻 148
2. 論文標題 Serotonin transporter: Recent progress of in silico ligand prediction methods and structural biology towards structure-guided in silico design of therapeutic agents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 295 ~ 299
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.01.004	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 Yamamoto K, Kuriu T, Matsumura K, Nagayasu K, Tsurusaki Y, Miyake N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fujiwara M, Baba M, Kitagawa K, Takemoto T, Gotoda-Nishimura N, Takada T, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Ago Y, Kida S, Takuma K, Ono F, Matsumoto N, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Multiple alterations in glutamatergic transmission and dopamine D2 receptor splicing in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with familial schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	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) 10.1038/s41398-021-01676-1	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 Siswanto Soni, Yamamoto Hiroki, Furuta Haruka, Kobayashi Mone, Nagashima Takuya, Kayanuma Gen, Nagayasu Kazuki, Imai Yumiko, Kaneko Shuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Drug Repurposing Prediction and Validation From Clinical Big Data for the Effective Treatment of Interstitial Lung Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	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) 10.3389/fphar.2021.635293	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 Tanaka Keigo, Dozono Naoki, Neyama Hiroyuki, Nagai Jun, Tsukahara Ryoko, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Ueda Hiroshi	4. 巻 568
2. 論文標題 Secreted PLA2-III is a possible therapeutic target to treat neuropathic pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.06.058	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 Tobori Shota, Hiyama Haruka, Miyake Takahito, Yano Yuichi, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Mori Yasuo, Kaneko Shuji	4. 巻 146
2. 論文標題 MrgprB4 in trigeminal neurons expressing TRPA1 modulates unpleasant sensations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 200 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.04.006	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 Nagaoka Koki, Nagashima Takuya, Asaoka Nozomi, Yamamoto Hiroki, Toda Chihiro, Kayanuma Gen, Siswanto Soni, Funahashi Yasuhiro, Kuroda Keisuke, Kaibuchi Kozo, Mori Yasuo, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 6
2. 論文標題 Striatal TRPV1 activation by acetaminophen ameliorates dopamine D2 receptor antagonist-induced orofacial dyskinesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	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) 10.1172/jci.insight.145632	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 Koyanagi Madoka, Imai Satoshi, Matsumoto Mayuna, Iguma Yoko, Kawaguchi-Sakita Nobuko, Kotake Takeshi, Iwamitsu Yuki, Ntogwa Mpumelelo, Hiraiwa Ren, Nagayasu Kazuki, Saigo Mamiko, Ogihara Takashi, Yonezawa Atsushi, Omura Tomohiro, Nakagawa Shunsaku, Nakagawa Takayuki, Matsubara Kazuo	4. 巻 81
2. 論文標題 Pronociceptive Roles of Schwann Cell-Derived Galectin-3 in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2207 ~ 2219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-2799	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 Sakai Miyuki, Nagayasu Kazuki, Shibui Norihiro, Andoh Chihiro, Takayama Kaito, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of pharmacological activities from chemical structures with graph convolutional neural networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80113-7	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 Ohashi Kana, Shibasaki Koji, Nakazawa Hayaki, Kunimasa Ryotaro, Nagayasu Kazuki, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 44
2. 論文標題 Transient Receptor Potential Melastatin 3 Is Functionally Expressed in Oligodendrocyte Precursor Cells and Is Upregulated in Ischemic Demyelinated Lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 181 ~ 187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00510	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 Asao Yasunori, Tabori Shota, Kakae Masashi, Nagayasu Kazuki, Shibasaki Koji, Shirakawa Hisashi, Kaneko Shuji	4. 巻 529
2. 論文標題 Transient receptor potential vanilloid 4 agonist GSK1016790A improves neurological outcomes after intracerebral hemorrhage 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 590 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.06.103	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 Wada Shintaro, Yanagida Junko, Sasase Hitoki, Zhang Tong, Li Xueting, Kamii Hironori, Domoto Masaki, Deyama Satoshi, Hinoi Eiichi, Yamanaka Akihiro, Nishitani Naoya, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 166
2. 論文標題 Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of 1 adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107968 ~ 107968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.107968	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 Nagai Yuma, Takayama Kaito, Nishitani Naoya, Andoh Chihiro, Koda Masashi, Shirakawa Hisashi, Nakagawa Takayuki, Nagayasu Kazuki, Yamanaka Akihiro, Kaneko Shuji	4. 巻 21
2. 論文標題 The Role of Dorsal Raphe Serotonin Neurons in the Balance between Reward and Aversion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2160 ~ 2160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21062160	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ
<https://molpharm.pharm.kyoto-u.ac.jp/molpharm/>
 不快感を誘発するセロトニン神経を発見
<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-12-23-0>
 セロトニン神経による海馬神経アンサンブル制御
<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2023-02-28-1>
 研究室HP
<https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/channel/>

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

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		
英国	ブリストル大学		