

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：32206

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23258

研究課題名（和文）カリウムのストレスにおける役割の解明とメンタルヘルスケアへの応用

研究課題名（英文）Elucidation of role in potassium in stress and application to mental healthcare

研究代表者

持田 淳美（齋藤淳美）（Mochida-Saito, Atsumi）

国際医療福祉大学・薬学部・助教

研究者番号：80709022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：ATP感受性カリウム（KATP）チャンネルを構成するサブユニットのひとつであるKir6.2が情動調節及びストレス応答に重要な役割を担っていることを見出ししている。本研究では、KATPチャンネルを化学的に調節することにより急性的なストレス応答や慢性ストレスによる適応障害に及ぼす影響について検討した。1日1回1時間の拘束ストレスを14日間負荷するストレス適応モデルマウス作成時に、KATPチャンネル開口薬であるジアゾキシドをストレス負荷60分前に連日投与した結果、ストレス適応の形成が障害される傾向が認められた。このことから、ストレス適応の形成機構にKATPチャンネルが関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在臨床で使用されている精神疾患治療薬は、神経伝達物質の受容体や取り込み機構を制御するものが主であるが、効果発現までに時間がかかるなどの問題点が多く、新たな作用機序を有する新規治療薬の開発が切望されている。

本研究では、KATPチャンネルを化学的に制御することにより、ストレス適応の形成が障害される傾向が認められたことから、ストレス適応の形成機構にKATPチャンネルが一部関与している可能性が示唆された。今後さらに詳細なメカニズムについて解明する必要があるものの、この知見は、従来とは異なったコンセプトのストレス性精神疾患に対する予防・治療戦略を提案できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Kir6.2, a pore-forming subunit of ATP-sensitive potassium (KATP) channels, play critical roles in emotional behaviors and stress responses. The purpose of this study is to elucidate whether chemical regulation of KATP channels affect acute stress and stress adaptive disorder by chronic stress. When mice were exposed to repeated restraint stress for 1 h/day for 14 days, mice were treated with Diazoxide, a KATP channel opener, 60 min before daily exposure to restraint stress. As a result, chronic administration of Diazoxide tended to induce disorder of stress adaptation. This result suggested that KATP channels may contribute to the development of stress adaptation.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：KATPチャンネル ジアゾキシド グリベンクラミド 情動行動 ドパミン

1. 研究開始当初の背景

健康人において、下痢、多量の発汗、利尿剤の服用の場合以外は、カリウム欠乏を起こすことは殆どない。しかしながら、近年、カリウムの積極的な摂取が、血圧低下、脳卒中予防、骨粗鬆症予防につながる事が、動物実験や疫学研究によって示唆されている。我々は、脳内 ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャンネルが情動性の調節において重要な役割を担っていることを見出している。すなわち、 K_{ATP} チャンネルを構成するサブユニットのひとつである Kir6.2 の遺伝子を欠損させた (Kir6.2 KO) マウスが一般情動行動の低下及び不安様行動を示すこと、また、Kir6.2 がセロトニン、ドパミン及びノルアドレナリン神経上に存在し、雌性 Kir6.2 KO マウスの中脳においてセロトニン合成の律速酵素である tryptophan hydroxylase (TPH) タンパク質発現量の増加が認められることから、Kir6.2 が脳内セロトニン神経系を介した情動調節に関与していることが示唆される。さらに、Kir6.2 KO マウスに急性拘束ストレス刺激を負荷すると、ストレスホルモンとして知られているコルチコステロン (CORT) の血中濃度が野生型マウスと比較して高値を示し、海馬のグルココルチコイド受容体 (GR) 上に Kir6.2 が存在することから、Kir6.2 がストレス応答の中核を担う視床下部 - 下垂体 - 副腎系 (HPA axis) の機能調節に関与していると考えられる。

以上のことから、「脳内 K_{ATP} チャンネルが情動調節において重要な役割を担っており、また、カリウムは循環器系の健康増進のみならず、メンタルヘルスケアにも寄与するのではないか？」との仮説に至った。

2. 研究の目的

本研究では、情動調節及びストレス応答における K_{ATP} チャンネルの役割に着目し、 K_{ATP} チャンネル調節薬が急性的なストレス応答や慢性ストレスによる適応障害に影響を及ぼすか否か検証した。また、その詳細なメカニズムについて検討すべく、Kir6.2KO マウスにおける生化学的検討を行った。

3. 研究の方法

本研究では、実験動物に対する動物愛護上の問題に配慮し、本学の動物実験委員会承認のもと、「国際医療福祉大学動物実験規程」並びに日本薬理学会の「動物実験に関する日本薬理学会指針」を遵守して、適正な実験動物の飼育と動物実験を実施した。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては、本学の組換え DNA 実験安全委員会承認のもと、「国際医療福祉大学組換え DNA 実験安全管理規程」およびカルタヘナ法を遵守した。

(1) 非ストレス下における K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

ICR 雄性マウスに K_{ATP} チャンネル閉鎖薬であるグリベンクラミド (3, 10 mg/kg) を腹腔内投与した 45 分後または K_{ATP} チャンネル開口薬であるジアゾキシド (10, 20 mg/kg) を腹腔内投与した 60 分後にホールボード試験及び高架式十字迷路試験を行った。

(2) 急性ストレスに対する K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

ICR 雄性マウスにグリベンクラミド (3, 10 mg/kg) を腹腔内投与した 45 分後またはジアゾキシド (10, 20 mg/kg) を腹腔内投与した 60 分後に 1 時間の急性拘束ストレスを負荷し、直後にホールボード試験及び高架式十字迷路試験を行った。

(3) ストレス適応及び非適応モデルマウスにおける K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

ICR 雄性マウスに 1 日 1 回 1 時間または 4 時間の拘束ストレスを負荷してストレス適応及び非適応モデルを作成する際に、連日ストレス負荷の 45 分前にグリベンクラミド (3, 10 mg/kg) または 60 分前にジアゾキシド (10, 20 mg/kg) を腹腔内投与し、最終ストレス負荷直後にホールボード試験及び高架式十字迷路試験を行った。

(4) 脳内ドパミン神経系における Kir6.2 の役割の解明

C57BL/6J 系 (野生型) 及び Kir6.2KO 雄性・雌性マウスの全脳より前頭前野、海馬、扁桃体及び中脳を採取し、ドパミン D_1 及び D_2 受容体、並びにチロシン水酸化酵素 (TH) のタンパク質発現量について、Western blot 法に従い検討した。また、各マウスにアポモルヒネ (1 mg/kg) を皮下投与し、自発運動量を測定した。

4. 研究成果

(1) 非ストレス下における K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

非ストレスマウスの情動行動に対して、グリベンクラミドまたはジアゾキシドは特筆すべき影響を与えなかった。

(2) 急性ストレスに対する K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

急性拘束ストレスを負荷したマウスの情動行動の低下に対して、グリベンクラミドまたはジアゾキシドは特筆すべき影響を与えなかった。

(3) ストレス適応及び非適応モデルマウスにおける K_{ATP} チャンネル調節薬の効果

ストレス適応及び非適応モデルマウスに対して、グリベンクラミドは特筆すべき影響を与え

なかった。一方、ストレス非適応モデルマウスに対してジアゾキシドは特筆すべき影響を与えなかったものの、ストレス適応モデルマウスにおいては、ジアゾキシド (20 mg/kg) の投与によりホールボード試験における情動行動が低下し、ストレス適応の形成が障害される傾向が認められた (図1)。

(4) 脳内ドパミン神経系における Kir6.2 の役割の解明

ドパミン D₁ 受容体タンパク質の発現量について検討したところ、Kir6.2KO 雄性マウスでは扁桃体において、Kir6.2 雌性マウスでは前頭前野、海馬及び扁桃体において有意な増加が認められた (図2)。一方、ドパミン D₂ 受容体及び TH タンパク質の発現量は、雌雄マウス共にいずれの脳部位においても特筆すべき変化は認められなかった。

また、アポモルヒネを投与して自発運動量を測定したところ、投与 30~60 分後に雄性・雌性ともに野生型マウスにおいて認められた自発運動量の亢進は、Kir6.2KO マウスにおいて有意に減弱した (図3)。

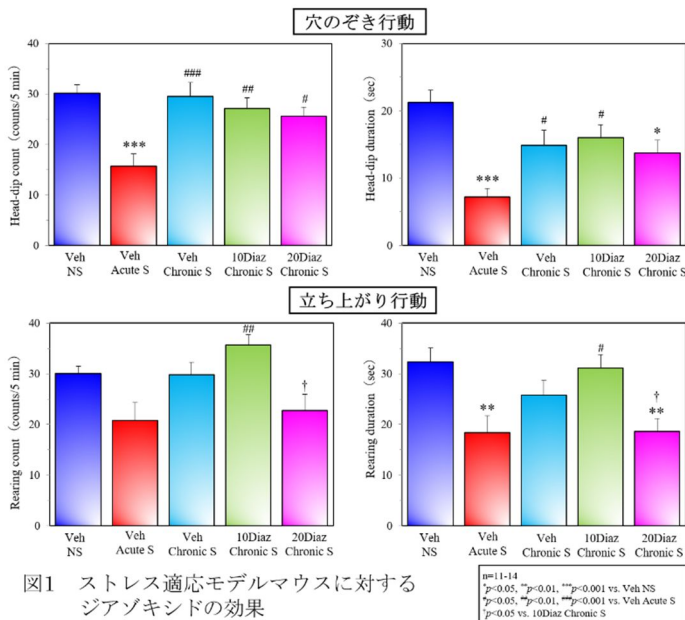


図1 ストレス適応モデルマウスに対するジアゾキシドの効果

n=11-14
 $p < 0.05$, $^{***} p < 0.001$, $^{###} p < 0.001$ vs. Veh NS
 $^{#} p < 0.05$, $^{##} p < 0.01$, $^{###} p < 0.001$ vs. Veh Acute S
 $^{†} p < 0.05$ vs. 10Diaz Chronic S

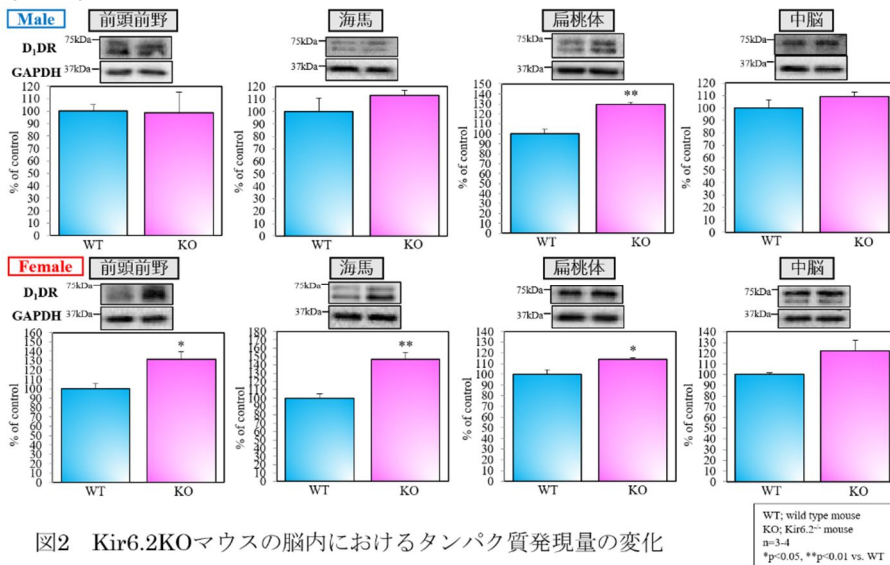


図2 Kir6.2KOマウスの脳内におけるタンパク質発現量の変化

WT: wild type mouse
 KO: Kir6.2^{-/-} mouse
 n=3-4
 $^{*} p < 0.05$, $^{**} p < 0.01$ vs. WT

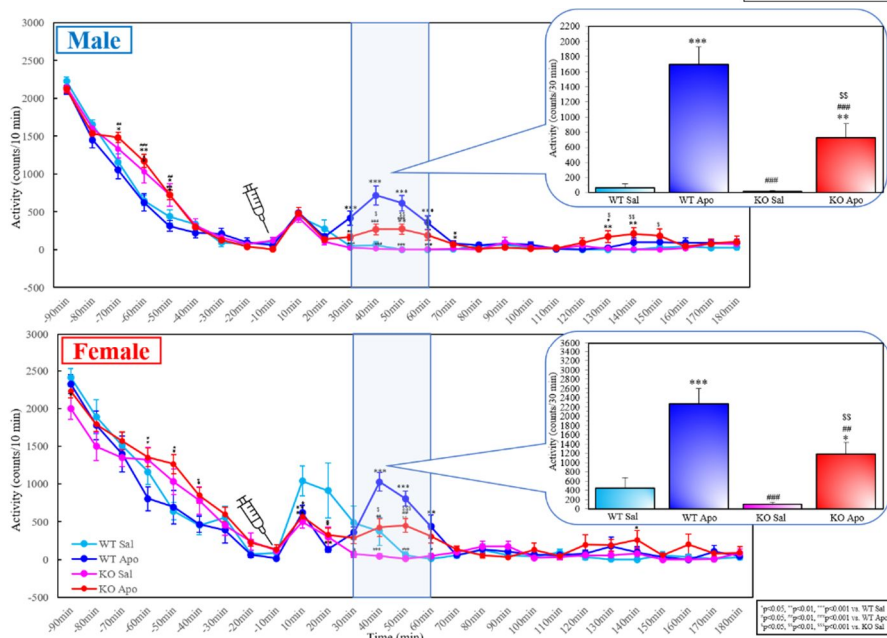


図3 Kir6.2KOマウスにおけるアポモルヒネ投与後の自発運動量の変化

$^{†} p < 0.05$, $^{††} p < 0.01$, $^{†††} p < 0.001$ vs. WT Sal
 $^{††††} p < 0.0001$, $^{†††††} p < 0.00001$ vs. WT Apo
 $^{*} p < 0.05$, $^{**} p < 0.01$, $^{***} p < 0.001$ vs. KO Sal

まとめ

以上の結果より、ストレス適応の形成機構に K_{ATP} チャンネルが一部関与している可能性が示唆された。また、Kir6.2 遺伝子の欠損により、生化学的な検討においては情動調節に重要と考えられる脳部位におけるドパミン D_1 受容体の発現亢進が確認されたが、行動学的検討においては中脳辺縁系ドパミン神経系の機能低下を示唆する知見を得た。今後、 K_{ATP} チャンネルがストレス適応機構に及ぼすメカニズムについてドパミン神経系を中心に詳細に検討していく必要があるものの、本知見がストレス適応障害に起因する情動障害に対する新たな治療法の開発に寄与する可能性があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyagishi Hiroko, Tsuji Minoru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Kosuge Yasuhiro, Ishige Kumiko, Takeda Hiroshi	4. 巻 1783
2. 論文標題 Possible role of transcriptional regulation of 5-HT1A receptor in the midbrain on unadaptation to stress in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147859 ~ 147859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.147859	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Antidepressant effects of Enterococcus faecalis 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 137 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.01.047	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 Kimijima Hidenao, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 766
2. 論文標題 Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, alleviates the emotional abnormality induced by maladaptation to stress in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136340 ~ 136340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136340	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 Kurokawa Kazuhiro, Takahashi Kohei, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 151
2. 論文標題 Activation of 5-HT1A receptor reduces abnormal emotionality in stress-maladaptive mice by alleviating decreased myelin protein in the ventral hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105213 ~ 105213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105213	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Disturbance of prefrontal cortical myelination in olfactory bulbectomized mice is associated with depressive-like behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105112 ~ 105112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105112	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 Akai Hiroyuki, Miyagawa Kazuya, Takahashi Kohei, Mochida-Saito Atsumi, Kurokawa Kazuhiro, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru, Sugawara Haruto, Yasaka Koichiro, Kunimatsu Akira, Inoue Yusuke, Abe Osamu, Ohtomo Kuni, Kiryu Shigeru	4. 巻 301
2. 論文標題 Effects of Gadolinium Deposition in the Brain on Motor or Behavioral Function: A Mouse Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 409 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2021210892	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 武田弘志、宮川和也、黒川和宏、持田(齋藤)淳美、高橋 浩平、辻 稔	4. 巻 35
2. 論文標題 教育講演 ストレスレジリエンスを制御する分子メカニズムの考究 (第35回日本ストレス学会学術総会記録)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ストレス科学	6. 最初と最後の頁 191 ~ 200
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 Takahashi Kohei, Tsuji Minoru, Nakagawasai Osamu, Katsuyama Soh, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi	4. 巻 408
2. 論文標題 Activation of cholinergic system partially rescues olfactory dysfunction-induced learning and memory deficit in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113283 ~ 113283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113283	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 Umeda Akira, Miyagawa Kazuya, Mochida Atsumi, Takeda Hiroshi, Takeda Kotaro, Okada Yasumasa, Gozal David	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of Normoxic Recovery on Intima-Media Thickness of Aorta and Pulmonary Artery Following Intermittent Hypoxia in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 583735-583744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.583735	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 Kurokawa Kazuhiro, Tsuji Minoru, Takahashi Kohei, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi	4. 巻 446
2. 論文標題 Leukemia Inhibitory Factor Participates in the Formation of Stress Adaptation via Hippocampal Myelination in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2020.08.030	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 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Nakajima Takeharu, Okubo Myu, Nishimura Yuki, Sakuma Wakana, Yamagata Ryota, Nemoto Wataru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Tsuji Minoru, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi, Tan-No Koichi	4. 巻 1746
2. 論文標題 Dopamine D2 receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147015~147015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147015	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Nemoto Yukio, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 223
2. 論文標題 Antidementia effects of Enterococcus faecalis 2001 are associated with enhancement of hippocampal neurogenesis via the ERK-CREB-BDNF pathway in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112997~112997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.112997	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 Miyagishi Hiroko, Tsuji Minoru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Ishige Kumiko, Takeda Hiroshi	4. 巻 733
2. 論文標題 Characterization of 5-HT1A receptor and transport protein KIF13A expression in the hippocampus of stress-adaptive and -maladaptive mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135082 ~ 135082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135082	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 Takahashi Kohei, Hong Lihua, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 121
2. 論文標題 Brexpiprazole prevents colitis-induced depressive-like behavior through myelination in the prefrontal cortex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 110666 ~ 110666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnpbp.2022.110666	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 Takahashi Kohei, Tsuji Minoru, Nakagawasai Osamu, Katsuyama Soh, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi	4. 巻 438
2. 論文標題 Donepezil prevents olfactory dysfunction and α -synuclein aggregation in the olfactory bulb by enhancing autophagy in zinc sulfate-treated mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 114175 ~ 114175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2022.114175	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 182
2. 論文標題 Correlation between the reduction in hippocampal Sirt2 expression and depressive-like behaviors and neurological abnormalities in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 76 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2022.06.001	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 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 クブリゾンの短期暴露はマウスのストレスに対する適応形成を障害する
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 高橋浩平、洪 麗花、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 プレクスピラゾールは前頭前皮質ERK1/2-CREB-BDNF-TrkB経路を介したミエリン形成制御により潰瘍性大腸炎誘発性うつ様行動を抑制する
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 持田（齋藤）淳美、宮川和也、黒川和宏、高橋浩平、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 Kir6.2遺伝子欠損が脳内の神経細胞およびグリア細胞に及ぼす影響
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 稔、宮川和也、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、赤井宏行、桐生 茂、武田弘志
2. 発表標題 ガドリニウム造影剤の脳内沈着が脳高次機能に及ぼす影響の解明
3. 学会等名 第11回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋浩平、洪 麗花、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎誘発性うつ様行動における前頭前皮質セロトニン神経変性並びにミエリン形成障害の関与
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洪 麗花、高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、君島秀尚、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎モデルマウスでのうつ様行動発現における脳内ミエリン及びセロトニン神経系の役割
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮川和也、辻 稔、黒川和宏、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、武田弘志
2. 発表標題 自動ホールボード試験を用いたストレスレジリエンスの評価
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 ストレスへの不適応に起因するミエリン障害に対するフレジノキサンの保護効果
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 稔、黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志
2. 発表標題 ストレス適応の概念に基づいた精神疾患の病態および治療に関する基礎研究
3. 学会等名 第12回日本安全性薬理研究会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田弘志、宮川和也、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、黒川和宏、辻 稔
2. 発表標題 HDAC阻害薬のストレス適応形成促進作用の責任分子の探索
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川和也、持田（齋藤）淳美、黒川和宏、高橋浩平、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起するストレス適応障害におけるセロトニン神経機能分子のエピジェネティック発現機構の関与
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 稔、宮川和也、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、武田弘志
2. 発表標題 新規鎮痛補助薬の開発を志向した既存鎮痛薬とIL-31の併用効果の検証
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 ストレス誘発情動変化と脳内過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネルの機能的解析
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 うつ病モデルにおける視床下部のドーパミン神経機能解析
3. 学会等名 第10回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川和也、辻 稔、黒川和宏、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、武田弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起するストレス脆弱性におけるエピゲノムの関与
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 三環系抗うつ薬イミプラミンは嗅球摘出マウスのうつ様行動及びミエリン障害を改善する
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋浩平、洪 麗花、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎誘発性うつ様行動における前頭前皮質セロトニン神経変性並びにミエリン形成障害の関与
3. 学会等名 第37回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 稔、黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志
2. 発表標題 ストレス適応障害機構の解明を指向したクプリゾン処置マウスの病態的特徴の解析
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮川和也、持田（齋藤）淳美、黒川和宏、高橋浩平、梅田 啓、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群モデルマウスの情動行動特性と脳機能変化
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、高橋浩平、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 ストレス性精神疾患の性差医療を見据えたストレス誘発ミエリン障害機構の解明
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 脳腸相関の概念に基づいたうつ病と脳内ミエリン形成との関連性の解明
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 持田（齋藤）淳美、宮川和也、黒川和宏、高橋浩平、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 Kir6.2遺伝子がドパミン神経機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第12回国際医療福祉大学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮川和也、持田（齋藤）淳美、黒川和宏、高橋浩平、梅田 啓、岡田泰昌、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 間欠的低酸素負荷マウスの情動的行動特性と脳機能変化
3. 学会等名 第38回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 ストレス適応及び非適応モデルマウスにおけるオリゴデンドロサイト転写因子の経時的変化
3. 学会等名 第38回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎に併発する不安神経症のモデル動物の作製
3. 学会等名 第38回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 持田（齋藤）淳美、宮川和也、黒川和宏、高橋浩平、梅田 啓、岡田泰昌、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 脳内ドパミン神経系の機能調節におけるKir6.2遺伝子の関与
3. 学会等名 第38回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 5-HT1A受容体刺激はストレス非適応マウスにおいてGab1/GSK3 シグナリングを介してオリゴデンドロサイト転写因子を誘導する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、洪 麗花、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 レスベラトロールは脳腸AMPK経路の活性化によりデキストラン硫酸ナトリウム誘発性腸炎様所見並びにうつ様行動を抑制する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村彩衣、黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 塞栓性脳梗塞モデルマウスの学習記憶障害におけるインフラマソームの関与
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 黒川和宏、高橋浩平、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 ストレス適応と5-HT1A受容体を介した髄鞘形成との関連性
3. 学会等名 次世代薬理学セミナー2023 in 東京
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋浩平、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 ミエリン - オリゴデンドロサイトに着目したうつ病の病態並びに新規治療法に関する検討
3. 学会等名 次世代薬理学セミナー2023 in 東京
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 村田千夏、鎌田 祭、宮川和也、持田（齋藤）淳美、梅田 啓、岡田泰昌、武田弘志、辻 稔
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群モデルマウスの情動的行動特性と脳機能変化
3. 学会等名 第147回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋浩平、辻 稔、中川西 修、勝山 壮、黒川和宏、宮川和也、持田（齋藤）淳美、武田弘志、只野 武
2. 発表標題 嗅覚障害モデル動物で認められるうつ様行動の発現には海馬ミクログリアの活性化が関与する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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