

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月19日現在

機関番号：	37303
研究種目：	若手研究（B）
研究期間：	2011～2012
課題番号：	23790593
研究課題名（和文）	幼齢期のストレスによる発達障害（特に自閉症）モデル動物の開発と薬物治療学的介入
研究課題名（英文）	Development of an animal model for the developmental disorders, especially autism spectrum disorder, by the postnatal stress and its pharmacotherapeutic intervention
研究代表者	
	山口 拓 (YAMAGUCHI TAKU)
	長崎国際大学・薬学部・准教授
	研究者番号：80325563

研究成果の概要（和文）：本研究では、幼若期ストレス負荷ラットにおける自閉症の動物モデルとしての妥当性を追究することによってその発現機構の解明および薬物治療に向けての前臨床評価法の確立を目的とした。幼若期に負荷されたストレスは、発達期から成長後に至るまで社会的行動障害を発現させる。本知見から自閉症の症状の一つである社会性の質的障害と類似する行動変容が本モデルラットにおいて認められた。また、幼若期ストレスは縫線核内 GABA 神経系の異常性を誘発することが明らかとなった。また、社会的行動の新規評価系として、より省力化され簡便なラットの社会的行動試験を確立した。

研究成果の概要（英文）： This study aimed at elucidating the pathophysiological mechanisms and establishing its preclinical drug evaluation for pharmacotherapy in the autism spectrum disorder, by investigating the validity as an animal model of the autism in rats experienced with postnatal stress. The findings in this study suggest that early postnatal stress might produce the social deficits in adolescent and postadolescent rats, indicating long-lasting changes of emotional susceptibilities possibly implicated in dysfunction of the GABAergic neuronal systems in the raphe nuclei. Furthermore, I established the new social interaction test in a single rat using a 3-compartment apparatus as new system to evaluate the rat social behaviors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2012年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

 キーワード：ストレス、発達障害、自閉症、モデル動物、社会的行動、幼児・児童虐待
 前臨床評価法、薬物治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 昨今の精神疾患の増加あるいは精神疾患が背景と考えられる犯罪などの問題行動の増加、ならびに「感情をうまく制御できない“衝動的”な子供」の増加が指摘されていること背景には、幼児・児童虐待の増加があると考えられている。つまり、幼児・児童期の虐待体験が原因となって、適切な処置を受けることが出来ない場合、成長後に衝動的行動を制御できない問題行動（破壊的行為障害など）を症状とする発達障害として遷延化する可能性が考えられている(Loeber R et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2000)。また、脳機能発達段階において曝露された強い外傷性ストレスによる様々な精神的・身体的症状の神経科学的基盤は依然として明らかにされていない。

(2) ストレスと脳機能発達障害に関わる疾患では臨床研究が先行しているが、詳細な機序については依然として明らかにされていない。そのための基礎研究の重要なツールである小動物を用いたの妥当性高い動物モデルもほとんど報告されていないのが現状である。本研究領域のこれまでの成果として、中枢神経系の発達過程に重要とされる幼若期(2週齢あるいは3週齢時)に身体的侵襲ストレス(電撃ショック)を負荷されたラットにおいて、成熟後に衝動的行動を示唆する不安関連行動の異常を見出した(Konno K et al., *Brain Res*, 2007)。さらに、5-HTの起始核である縫線核内の5-HT含有細胞の減少(Konno K et al., 2007)および5-HT_{1A}受容体の機能低下(Matsuzaki H et al., *Psychopharmacology*, 2011)が認められていることも報告した。しかも、これらの脳機能変化には電撃ストレス負荷による影響を強く受ける時期、すなわち感受性期が存在するとの知見も得ている。

(3) 自閉症(自閉性障害)は診断基準であるDSM-IV(アメリカ精神医学会)によると広範性発達障害(pervasive developmental disorders: PDD)のカテゴリーの中に位置づけられている。近年、自閉症に関連する精神疾患は、様々な疾患概念が提唱されており、まさに議論されているところであるが、本疾患が呈する主要な症状としては、①全体的な精神発達に相応しない社会的相互作用の発達の質的障害、②言語を含むコミュニケーション能力の発達の質的障害、③反復的または常同的な行動を示すことが知られている。一方、乳児・幼児期の虐待体験が、成長後に注意欠如多動性障害(ADHD)や自閉性障害を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが報告されている(Sullivan PM et

al., *Child Abuse Negl*, 2000)。自閉症においては遺伝的要因についての研究が数多くなされているが、この遺伝的要因と並んで出生後の環境因子に影響される後天的要因が指摘されている(Volkma et al., *Lancet*, 2003)。

(4) 生後21日に足蹠電撃ショックストレスを負荷したラットは、その成長後に社会的行動を評価するSocial interaction試験において社会性の欠如が観察された。このように、予備的試験として幼若期ストレス曝露ラットの社会的行動障害を既に見出していることから、この行動科学的知見を背景として本申請の中核となる自閉症のモデル動物を詳細に解析する着想に至った。

(5) 強い外傷性ストレス、例えば被虐待経験、ネグレクトなどが発達途上にある子どもの脳に与える幅広い生物学的影響を検討することや、社会的問題の背景をなす精神疾患と幼児・児童期のストレスとの関係、心にトラブルを抱える子供たちの現状を科学的に解明することは、子どもが示す本来の行動の意味を理解する上においても重要であると考えられる。さらに、衝動性の神経科学的基盤が解明されれば、児童・青少年のみならず成人一般における自分自身への衝動的行動、すなわち“自殺および自殺企図や自傷行為”およびその周辺に関わる精神疾患に対する病態解明へ一石を投じることが可能になるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、自閉症を含む発達障害の後天的な発症要因と幼齢期における過度で持続的なストレスとしての虐待体験を関連づけ、幼若期ストレス負荷ラットにおける発達障害、特に自閉症の動物モデルとしての妥当性を追究すること、並びにその発現機構の解明と薬物治療に向けての前臨床評価法の確立を目的とした。また、ラットにおける社会的行動の新規評価系を用いた行動薬理的解析についても実施した。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

幼若期ストレス負荷ラット

幼若期ストレスとして、生後3週齢(3wFS)時の仔ラットに足蹠電撃ショック(FS: 0.5mA、2秒間、30秒毎に5回、各週齢時に5日間負荷)を負荷し、発達期(6週齢)および成熟後(10-12週齢)に行動学的応答性を検討した。対照群として、FS箱に入れる処置のみを負荷した同腹のFS非負荷ラットを用い

た。実験は、発達期(6 週齢)あるいは成熟後(10-12 週齢)に実施した。

(2) 使用薬物

行動薬理的検討では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパム、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分作動薬であるタンドスピロン、選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬(SSRI)であるフルボキサミンを用いた。各薬物は試験開始 30 分前に腹腔内投与した。それぞれの対照群には対応する溶媒を投与した。

(3) 行動学・行動薬理的検討

① 常同行動の測定 (オープンフィールド試験による一般行動の観察)

縦横 90 cm、壁 40 cm からなる正方形のオープンフィールド装置の中央に置いたラットの行動を、装置上に設置した CCD カメラにて 10 分間記録した。縦横 10 cm 毎にマス目を区切り、ラットが横切った回数を移所行動量(crossings)として行動解析システム(Limelight™, Actimetrics, IL, USA)にて解析した。自発運動量は移所行動量ならびに総走行距離を指標として評価した。また、測定と同時にイベントカウンターを使用した目視観察にて、毛繕い行動、臭い嗅ぎ行動、立ち上がり行動の持続時間、頻度を計測した。

② 2匹のラットによる Social interaction 試験 (SI 試験)

2匹のラットが示す社会的行動様式の変容に着目し、幼若期ストレス負荷ラットについて検討した。体重がほぼ同程度で異なったホームケージで飼育した2匹の実験動物をオープンフィールド装置に入れ、2匹の動物間で行われる臭い嗅ぎ行動(sniffing)や追尾行動(following)など(図1)の能動的な社会的行動(active contact)が観察される時間(social interaction 時間: SI 時間)や接触回数を測定して不安状態の指標とした。

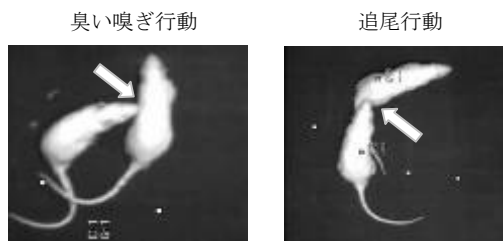


図1 2匹のラットによる SI 試験での行動様式の例

③ 3-コンパートメント装置を用いた1匹のラットによる SI 試験

実験装置: 既存の汎用されるオープンフィールド試験に用いる装置(縦、横、高さがそれぞれ 90、90、40cm)を利用した。この装置

内を3分画に区切るために、中央下部に縦横 12cm 四方のギロチンドアが装着された間仕切板を2枚、左右壁から 35 cm の位置に挿入した(図2A,B)。SI 試験のテスト施行時には、直径 22cm、高さ 39cm の側面が柵状であるストレンジャーケージ(SC; 図2C)を図2Bのように設置した。

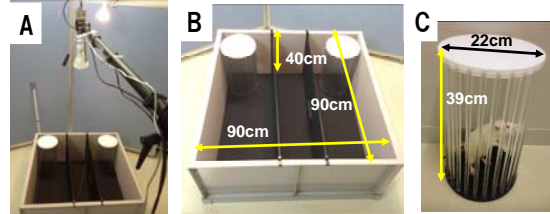


図2 SI 試験に用いたオープンフィールド装置とストレンジャーケージ

A) 装置全体、B) 装置内部、C) ストレンジャーケージ

実験手順: まず初めに1日1回、10分間の装置への馴化を2日間実施した(この馴化施行時にはSC内にラットを入れない)。馴化後、3日目に片方のSC内にラットを挿入してテスト施行を行った。装置中央区画の中心部にラットを置き、直後に左右間仕切板のギロチンドアを開口して、10分間、装置内を自由探索させた。社会的行動の多寡は、SCへの接近行動を示した時間(これを“SI時間”とした)をイベントカウンター(EventRec Ver1.02)を使用した目視観察にて、ならびに画像処理行動解析システム(Limelight™, Actimetrics, IL, USA)を使用した自動解析にて測定した。また、同時に画像処理行動解析システムによって、10分間の行動観察中におけるラットの総移動距離(cm)も計測した。

(4) 免疫組織化学的検討

本検討では10週齢時のみ実施した。行動学的検討終了後のラットを4%パラホルムアルデヒドによって灌流固定し、脳を摘出した。スクロース置換後、凍結切片(厚さ 30µm)を作製した。脳スライス切片は10% Goat 正常血清で Blocking した。一次抗体は、GABA 神経系のマーカーとして mouse 抗 parvalbumin(PA)抗体を用い、二次抗体には FITC-conjugated goat 抗 mouse-IgG 抗体を用いて染色した。染色の後に、背側縫線核および正中縫線核における PA 含有細胞数を計測した。

4. 研究成果

(1) 幼若期ストレス負荷ラットの常同行動

常同行動の測定試験では、社会的行動障害を示した成熟期 3wFS 群を用いて、特に毛繕い行動、臭い嗅ぎ行動、立ち上がり行動の持続時間、頻度を計測した。その結果、FS 箱

に入れる処置のみを負荷した FS 非負荷ラットと比較して 3wFS 群はいずれの指標も低値を示したが、自発運動量そのものの低下が認められていたため、本結果は鎮静に伴う行動変容と考えられた。

(2) 幼若期ストレス負荷ラットの社会的行動

SI 試験における実験環境の照明強度が明条件下では、FS 負荷後の発達期および成熟期の各週齢時で、3wFS 群は自発運動量の有意な低下を示した。また、照明強度が暗条件下では、成熟期のみ 3wFS 群は自発運動量の著明な低下を示すことなく、SI 時間が有意に短縮した。発達期の 3wFS 群では、自発運動量の著しい低下が認められ、発達期 3wFS 群の低活動性が観察された。そこで、発達期 3wFS 群において実験装置への馴化（実験装置に 1 日 1 回 10 分間の 5 日間連続曝露）を処置して SI 試験を実施した。5 日間の実験装置への馴化後、6 日目の SI 試験において、発達期 3wFS 群は自発運動量の変化を伴うことなく SI 時間の有意な低下を認めた。すなわち、発達期 3wFS 群においても社会的行動障害と考えられる行動変化が観察された。

以上のように 3wFS 群における詳細な SI 試験の解析から、ラットの 3 週齢時に負荷した侵襲的ストレスは社会的行動障害を引き起こすことが明らかとなった。その社会的行動障害はストレス負荷後から発現し、成熟後もその行動特性が維持されていた。

(3) 幼若期ストレス負荷ラットが示す社会的行動障害に対する行動薬理的検討

成熟期 3wFS 群において、ジアゼパム、タンドスピロン、フルボキサミンを用いた行動薬理的検討を実施した。

セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分作動薬であるタンドスピロンは影響がなかった。SSRI であるフルボキサミンは、3wFS 群が示す社会的行動障害を改善する傾向が認められたが有意な差はなかった。

一方、ベンゾジアゼピン系抗不安薬であるジアゼパムを用いて検討したところ、ジアゼパムは 3wFS 群の自発運動量を変化させることなく SI 時間を有意に延長した。このことからジアゼパムは 3wFS 群が呈する社会的行動障害に対して改善効果を示した。本結果から幼若期のストレス負荷は、発達過程における GABA_A 受容体機能あるいは GABA 神経系に影響を与えている可能性が考えられた。

(4) 幼若期ストレス負荷ラットの縫線核における免疫組織化学的検討

成熟期 3wFS 群の正中縫線核では、PA 含有細胞の発現減少が免疫組織化学的に観察された。背側縫線核においても PA 含有細胞の発現が減少している傾向を認めたが、有意

な差はなかった。

縫線核の PA 含有細胞が減少していた本結果と 3wFS 群が示す社会的行動障害にジアゼパムが改善効果を示した先述の結果とを考えると、3wFS 群が示す社会的行動障害は、発達過程における縫線核内 GABA 神経系の機能異常によって生じている可能性が考えられた。

(5) 1 匹のラットによる SI 試験における社会的行動に対する照明強度の影響（目視と自動解析による測定値の比較）

ラットが示す社会的行動に対する照明強度の影響を検証するために、暗条件(5lux)と明条件(350lux)の実験環境を設定し、それぞれ観察した。

SC への接近行動を社会的行動の指標として測定した SI 時間において、イベントカウンターを使用した目視によって測定した場合、明条件下にて測定した SI 時間は、暗条件下と比較して有意に減少していた (図 3A)。この時に記録した画像データを使用して、画像処理行動解析システムによって自動解析した場合においても、目視による場合と同様の結果が得られた (図 3B)。さらに、同一個体にて得られた 2 つの測定結果 (目視と自動解析) について相関性を検討した。その結果、目視あるいは自動解析によって得られたそれぞれの SI 時間は、ほぼ相関することが考

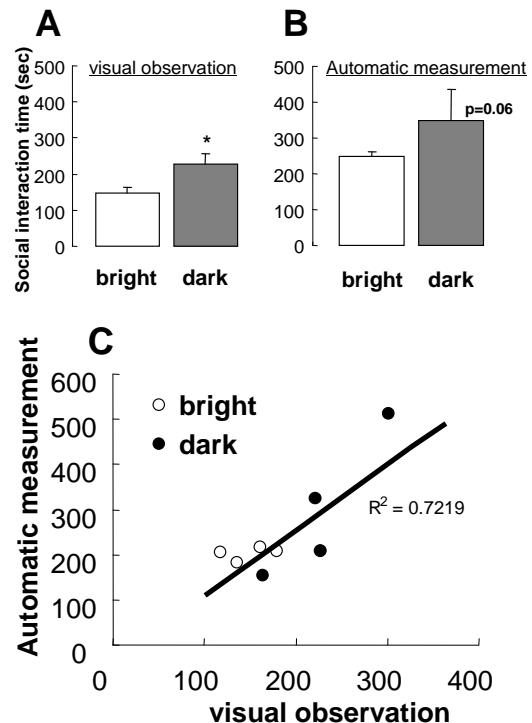


図 3 ラットの社会的行動における照度の影響
A) 目視による測定、B) 自動解析による測定、C) 目視と自動解析による測定値の相関性

得られた結果は、平均値±標準誤差 (mean±SEM) で表した。*p<0.05 vs 明条件群(bright)

えられた (図 3 C)。また、自発運動量の指標となる総移動距離については、いずれの照明条件下においても差は認められなかった。

(6) 3-コンパートメント装置を用いた 1 匹のラットによる SI 試験における抗不安薬タンドスピロンを用いた行動薬理学的検討および幼若期ストレス負荷の影響

タンドスピロンを用いて、本 SI 試験における行動薬理学的妥当性を追究した。実験は明条件下で実施し、タンドスピロンはテスト施行開始 30 分前に腹腔内投与した。本試験は自動解析によって測定した。その結果、タンドスピロン投与群では、対照である生理食塩水投与群と比べて SI 時間の有意な延長が認められた。また、テスト施行中の総移動距離については、いずれの処置においても差は認められなかった。

さらに、本試験においても 2 匹を用いた SI 試験と同様に 3wFS 群の社会的行動障害が観察された。

(6) 3-コンパートメント装置を用いた 1 匹のラットによる SI 試験の妥当性

従来から行われている 2 匹の実験動物を用いた SI 試験は、①必要とされる実験動物数が通常の 2 倍を要する、②動物単独の行動様式を観察するには他方の動物との区別が困難である、③不安関連行動の指標となる社会的相互作用としての行動様式を観察するための厳密なトレーニングが必要である。したがってこの SI 試験は、経済的な制約も生じ、必要匹数を集めるのが困難な遺伝子改変動物や特殊な処置を要するモデル動物の解析を行うには、容易に実施しにくいと考えられる。

Crawley らは、1 匹のマウスを柵で囲まれたケージ内に固定し、他方のマウスを自由探索させることによって、3-コンパートメント装置を用いたマウスの SI 試験を報告した (Crawley JN, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.*, 2004)。このように 1 匹の実験動物を柵で囲まれたケージに固定することで、使用する実験動物はほぼ半減し、また社会的行動の観察も被検動物によるその柵付きケージへの接近行動に限定することによって簡素化された。Crawley らが考案した 3-コンパートメント装置を用いたマウスの SI 試験 (Crawley JN, 2004) は、特に遺伝子改変マウスにおける社会的行動の解析に広く利用され、近年ではマウスを用いた SI 試験の標準試験となりつつある。しかしながら、マウスよりも体格が大きなラットでは、実験装置そのものが大きくなり、試験の汎用性という観点からラットの 3-コンパートメント装置を用いた SI 試験は実施されていない。自動解析方法を用いての本研究では、照明強度によ

る影響及び抗不安薬の作用を行動薬理学的に検討したが、既報の実験結果 (Abe M et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 1996) と同様の見が得られた。このことから、1 匹のラットを用いた本法の SI 試験の妥当性が示された。

本検討によって実施した基礎検討から、社会的行動の行動学的評価系として 1 匹のラットを用いた SI 試験の妥当性が検証された。また、自動解析による測定方法も測定可能であったことから、より省力化され簡便な 3-コンパートメント装置を用いたラットの SI 試験を確立することができた。

今後、本法を用いてのラットの社会的行動における神経基盤の解明や抗不安薬を初めとする精神疾患治療薬の開発に期待したい。

(7) 幼若期ストレス負荷ラットの発達障害、特に自閉症モデル動物としての可能性

幼若期に負荷された持続的で侵襲的な嫌悪ストレスは、発達期から成長後に至るまで社会的行動障害を発現した。本知見から自閉症の症状の一つである社会性の質的障害と類似する行動変容が本モデルラットにおいて認められた。また、幼若期ストレスは縫線核内 GABA 神経系の異常性を誘発し、その SI 障害は GABA 神経系を活性化するジアゼパムにより改善することが明らかとなった。また、SI 試験の新規評価系として、1 匹のラットにて測定可能で、より省力化され簡便な SI 試験を確立した。幼若期ストレス負荷ラットは自閉症モデルとしてさらなる検証が必要であるが、本研究成果から幼若期ストレスと社会的行動障害との密接な関連性についての一端を見出すことができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- 1) Matsuzaki H, Izumi T, Horinouchi T, Boku S, Inoue T, Yamaguchi T, Yoshida T, Matsumoto M, Togashi H, Miwa S, Koyama T, Yoshioka M: Juvenile stress attenuates the dorsal hippocampal postsynaptic 5-HT_{1A} receptor function in adult rats., *Psychopharmacology (Berl.)*, 査読有, 214, 329–337 (2011)
DOI: 10.1007/s00213-010-1987-4
- 2) Kimura S, Togashi H, Matsumoto M, Shiozawa T, Ishida J, Kano S, Ohashi A, Ishikawa S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Shimamura K.: Serotonin1A receptor-mediated synaptic responses in the rat medial prefrontal cortex is altered by early life stress: In vivo and in vitro electrophysiological studies., *Jpn J*

- Neuropsychopharmacol.*, 査読有, 31, 9-15 (2011)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21404951>
- 3) Izumi T, Boku S, Shinmin W, Inoue T, Konno K, Yamaguchi T, Yoshida T, Matsumoto M, Watanabe M, Koyama T, Yoshioka M.: Retrieval of conditioned fear activates the basolateral and intercalated nucleus of amygdala. *J Neurosci Res.*, 査読有, 89, 773-790 (2011)
 DOI: 10.1002/jnr.22592
- 4) Deyama S, Ide S, Kondoh N, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M.: Inhibition of noradrenaline release by clonidine in the ventral bed nucleus of the stria terminalis attenuates pain-induced aversion in rats., *Neuropharmacology*, 査読有, 61, 156-160 (2011)
 DOI:10.1016/j.neuropharm.2011.03.023
- 5) Hamadate N., Yamaguchi T, Sugawara A., Tsujimatsu A., Izumi T, Yoshida T, Ohmura Y, Yoshioka M.: Regulation of cerebral blood flow in the hippocampus by neuronal activation through the perforant path: Relationship between hippocampal blood flow and neuronal plasticity., *Brain Res.*, 査読有, 1415, 1-7 (2011)
 DOI: 10.1016/j.brainres.2011.08.008
- 6) Ohmura Y., Tsutsui-Kimura I., Kumamoto H., Minami M., Izumi T., Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M.: Lithium, but not valproic acid or carbamazepine, suppresses impulsive-like action in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 査読有, 219, 421-432 (2012)
 DOI: 10.1007/s00213-011-2496-9
- 7) Yamaguchi T, Tsujimatsu A., Kumamoto H., Izumi T, Ohmura Y., Yoshida T, Yoshioka M.: Anxiolytic effects of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, via serotonin 5-HT_{1A} receptors on anxiety-related behaviors in rats experienced with aversive stress. *J Ethnopharmacol*, 査読有, 143, 533-539 (2012)
 DOI: 10.1016/j.jep.2012.07.007
- 8) Yoshioka M., Yamaguchi T, Ohta H., Gytoku J., Miyamamoto M., Ochiai T.: Effects of Parabolic Flight on Serotonin-related Gene Expression in the Mouse Brain., *Gravit Space Biol*, 査読有, 26, 22-29 (2012)
<http://gravitationalandspacebiology.org/index.php/journal/article/view/593>
- 9) Tsutsui-Kimura I., Ohmura Y., Izumi T., Kumamoto H., Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M.: Milnacipran Enhances the Control of Impulsive Action by Activating D1-like Receptors in the Infralimbic Cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 査読有, 225, 495-504 (2013)
 DOI: 10.1007/s00213-012-2835-5
- 10) Hiraide S, Ueno KI, Yamaguchi T, Matsumoto M, Yanagawa Y, Yoshioka M, Togashi H.: Behavioural effects of monoamine reuptake inhibitors on symptomatic domains in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*, 105, 89-97 (2013)
 DOI: 10.1016/j.pbb.2013.01.009
- 11) 山口 拓, 富樫廣子, 松本真知子, 泉 剛, 吉岡充弘: 幼若期ストレスによる成長後の情動行動障害、日本薬理学雑誌、139、142-146 (2012)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/139/4/139_4_142/_pdf
- 12) 縄田陽子, 山口 拓, 山本経之: 覚せい剤メタンフェタミン退薬時に認められる認知機能障害に対するカンナビノイド CB1 受容体拮抗薬ならびに COX 阻害薬による改善、日本神経精神薬理学雑誌、32、93-94 (2012)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22708263>
- 13) 山口 拓, 富樫廣子, 吉岡充弘: 一過性脳虚血による脳機能障害に対する人工酸素運搬体の脳保護効果、人工血液、20、48-57 (2012)
http://www.blood-sub.jp/gate/member.cgi/archive/pdf/020_2013_02.pdf
- 14) 山口 拓, 辻松亜記, 隈元晴子, 泉 剛, 大村 優, 吉田隆行, 山本経之, 吉岡充弘: 嫌悪ストレス負荷ラットの不安関連行動に対するセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した抑肝散の抗不安作用、日本神経精神薬理学雑誌、33、71-72 (2013)
- [学会発表] (計 2 2 件)
- 1) 山口 拓, 富樫廣子, 芹川忠夫, 吉岡充弘, “SHR 亜系と行動特性”: 「中枢神経系からみた SHR 亜系と表現型の多様性」、第 47 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、札幌 (9.6-9.7, 2011) 招待講演
- 2) Yoshioka M., Yamaguchi T, Gytoku J., Ochiai T., Ohta. H.: Effect of parabolic flight on plasma arginine vasopressin as a sensitive marker for psycho-

- physiological stress in humans. Experimental Biology 2011 (Washington D.C., 4/9~13, 2011)
- 3) Yamaguchi T., Hamadate N., Sugawara A., Togashi H., Yamamoto T., Yoshioka M.: Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates brain dysfunction after cerebral ischemia in rats. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul, 9/23-24, 2011)
 - 4) Nawata Y., Yamaguchi T., Yamamoto T.: Improvement of cognitive impairments on withdrawal after repeated methamphetamine by administration of a cannabinoid CB1 receptor antagonist and a COX inhibitor. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul, 9/23-24, 2011)
 - 5) Yamaguchi T., Tsujimatsu A, Kumamoto H, Izumi T, Ohmura Y, Yoshida T, Yamamoto T. and Yoshioka M: Anxiolytic effects of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, via serotonin 5-HT_{1A} receptors on anxiety-related behaviors in rats experienced with aversive stress. The 29th Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum (CINP) World Congress, Brussels, Belgium, Int. J. Neuropsychopharmacol., 15 (Suppl. 1), 95-96, (Stockholm, Sweden, 6/3-7, 2012)
 - 6) Hiraide S., Matsumoto M, Yanagawa Y., Yamaguchi T., Yoshioka M., Togashi H.: Possible involvement of mesocortical dopaminergic system in frontocortical dysfunction of SHRSP/Ezo., 15th International SHR symposium (Melbourne, 9.27-28, 2012)
 - 7) Yamaguchi T., Togashi H., Kojima N., Hiraide S., Matsumoto M, Yoshioka M.: Aabundant expression of noradrenaline transporters in the prefrontal cortex of the ADHD model rat., Society for neuroscience 42th annual meeting (New Orleans, 10/13-17, 2012)
 - 8) Tsutsui-Kimura I., Ohmura Y., Izumi T., Kumamoto H., Yamaguchi T., Yoshida T., Yoshioka M.: Impulsive action is regulated by the infralimbic cortex; D1/5 dopamine receptors in the infralimbic cortex are involved in milnacipran-enhanced inhibitory control., Society for neuroscience 42th annual meeting (New Orleans, 10/13-17, 2012)
 - 9) Yoshioka M., Yamaguchi T., Ohta. H., Gyotoku J., Miyamoto M., Ochiai T.,: Effects of Parabolic Flight on Serotonin-Related Gene Expression in the Mouse Brain., The 21st Korea-Japan joint seminar on pharmacology (Jeju, Korea.,11/1-2, 2012)
 - 10) 吉岡充弘、山口 拓、行徳純一郎、落合俊昌、太田 尚、パラボリック飛行時時の血中ストレスマーカー、第15回活性アミンに関するワークショップ、徳島 (8.11,2011)
 - 11) 平出幸子、松本真知子、柳川芳毅、山口拓、吉岡充弘、富樫廣子、SHRSPの恐怖ストレスに対する皮質前頭前野シナプス応答、第47回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、札幌 (9.6-9.7, 2011)
 - 12) 山口 拓、富樫廣子、小嶋希望、芹川忠夫、吉岡充弘、SHR 亜系統における注意欠如多動性障害モデルラットとしてのSHRSP/Ezo の特異性、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京 (10.27-29, 2011)
 - 13) 山口 拓、富樫廣子、芹川忠夫、吉岡充弘、SHR 亜系統における注意欠如多動性障害モデルラットとしての SHRSP/Ezo の行動特異性とその関連遺伝子座位の探索、第 64 回日本薬理学会西南部会、福岡 (11.20, 2011)
 - 14) 木村 生、大村 優、泉 剛、隈元晴子、山口 拓、吉田隆行、吉岡充弘、ミルナシプランは内側前頭前野の D_{1/5} 受容体刺激を介して衝動的行動の制御を促進する、第 85 回日本薬理学会年会、京都 (3.14-16,2012)
 - 15) 木村 生、大村 優、泉 剛、山口 拓、吉田隆行、吉岡充弘、ラット内側前頭前野腹側部は衝動的行動を制御する、第 85 回日本薬理学会年会、京都 (3.14-16,2012)
 - 16) 山口 拓、辻松亜記、泉 剛、山本経之、吉岡充弘、恐怖条件付けストレス反応に対するセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した抑肝散の抑制効果、生体機能と創薬シンポジウム 2012、神戸 (8.30-31,2012)
 - 17) 縄田陽子、山口 拓、山本経之、合成麻薬 MDMA 退薬時における薬物探索行動の再燃と認知機能障害におけるカンナビノイド CB1 受容体の関与、平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会：第 24 回日本依存神経精神科学会、札幌 (9.7-9,2012)
 - 18) 平出幸子、松本真知子、柳川芳毅、木村真一、島村佳一、山口 拓、吉岡充弘、富樫廣子、注意欠如・多動性障害 (ADHD) モデル動物における中脳皮質路ドパミン作動性神経の機能、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮 (10.18-20, 2011)
 - 19) 山口 拓、富樫廣子、山本経之、吉岡充

弘、注意欠如多動性障害モデルラットが示す衝動的行動に対する非定型抗精神病薬の効果、第 65 回日本薬理学会西南部会、熊本 (11.23, 2012)

- 20) 山口 拓、富樫廣子、小嶋希望、平出幸子、松本真知子、渡辺雅彦、山本経之、吉岡充弘、ADHD モデルラットの皮質前頭前野におけるノルアドレナリントランスポーターの過剰発現 - アトモキセチンの薬理効果との関連性、第 86 回日本薬理学会年会 福岡(3.21-23,2013)、J. Pharmacol. Sci, 121(Suppl.1), 87P (2013).
- 21) 平出幸子、松本真知子、柳川芳毅、木村真一、島村佳一、山口 拓、吉岡充弘、富樫廣子、中脳皮質辺縁系シナプス応答と恐怖記憶の獲得との関連性、第 86 回日本薬理学会年会、福岡 (3.21-23,2013)
- 22) 平出幸子、山口 拓、上野健一、松本真知子、柳川芳毅、吉岡充弘、富樫廣子、ADHD モデル動物の行動変容におけるモノアミン作動性神経の役割、日本薬学会第 133 年会、横浜 (3.27-30,2013)

[図書] (計 1 件)

- 1) 山口 拓、富樫廣子、吉岡充弘、第 8 章「不安・恐怖」、心理学研究法 3—学習・動機・情動 (廣中直行 編)、誠信書房、185-203 (2011)

[産業財産権]

- 出願状況 (なし)
○取得状況 (なし)

[その他]

ホームページ等

[http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data\[id\]=250](http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data[id]=250)

<http://www.niu.ac.jp/~pharm1/lab/pharmacology/pharmacology.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 拓 (YAMAGUCHI TAKU)
長崎国際大学・薬学部・准教授
研究者番号： 80325563

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし