

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590219

研究課題名(和文)統合失調症の発症機序におけるプロスタグランジンE2の関与

研究課題名(英文)Involvement of prostaglandin E2 in pathogenesis of schizophrenia

研究代表者

野田 幸裕 (Yukihiro, Noda)

名城大学・薬学部・教授

研究者番号：90397464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の発症要因(周産期ウイルス感染、出産時低酸素脳症や育児放棄)の共通因子として、プロスタグランジンE2(PGE2)が関与するどうか検討した。発症要因を模したモデルマウスの脳内PGE2量は増加していた。周産期ウイルス感染モデルマウスに認められる統合失調症様の認知・情動行動障害にEP1受容体が関与していた。新生仔期PGE2暴露は、神経発達障害に伴う成体期ドパミン神経機能低下や認知行動障害を惹起させ、乱用薬物に対して脆弱性を示した。一方、統合失調症の発症・病態にPGE2関連遺伝子の関連性は認められなかった。PGE2は統合失調症の環境要因の共通因子および、発症脆弱性に関わることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the possibility of prostaglandin E2 (PGE2) as a common molecule associated with vulnerability to schizophrenia. PGE2 levels in whole brain were increased after injection of polyinosinic-polycytidylic acid (polyI:C), exposure to CO2, and separation, which are predisposing environmental factors, neonatally. The mice administered polyI:C or PGE2 neonatally exhibited the impairments of emotion/cognition, and the cortical dopaminergic in adult. PGE2 inhibited the neurite growth in the hippocampal neurons. These behavioral and neuronal impairments were not observed in the EP1 knockout mice. The mice administrated PGE2 neonatally were vulnerable to PCP-induced behaviors. In the copy number variants of PGE2-related genes, duplication at Ptges3 was only observed in one schizophrenic patient. In conclusion, PGE2 would be one of potential common molecule associated with environmental rather than genetic vulnerability to schizophrenia.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：統合失調症 モデルマウス プロスタグランジンE2 環境要因 遺伝要因 コピー数変異解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 統合失調症は成人の有病率が約 1%とされる普遍的な精神疾患の一つである。思春期以降に発症する慢性・進行性の精神疾患であり、その発症機序は不明である。新たな治療戦略を考えるためには臨床研究に加え、基礎研究において適切な発症要因による統合失調症様モデル動物を作製し、統合失調症の発症機序の解明および、それに基づいた予防法や治療法の開発が必要である。

(2) 統合失調症患者では海馬の体積減少や側脳室の拡大が認められること、多くは思春期以降に発症することから、統合失調症の病態や脳構造異常は、発達過程や成体時期を規定する因子の異常が関与するという神経発達障害仮説が提案されている。疫学的調査から統合失調症を惹起させる要因として、母体のウイルス感染、出産時の低酸素脳症、育児放棄などが報告されており、一部の要因についてはモデル動物が作製されている。

(3) プロスタグランジン E_2 (PGE_2) は中枢から末梢にわたる多彩な生理活性を有し、生体内に豊富に存在する。 PGE_2 は、免疫応答としてマクロファージ・樹状細胞へのウイルス感染や、胎児期低酸素暴露によって増加する。 PGE_2 の増加は、統合失調症患者の血清中においても認められるなど、 PGE_2 は統合失調症の発症要因の共通因子の可能性が非常に高い。

2. 研究の目的

(1) 統合失調症の発症機序の解明、予防法や治療法の開発において、統合失調症の発症要因のうち、一つの研究成果を基に開発しても、他の要因に対して作用を示さない可能性がある。可能な限り多数の発症要因に対して作用を示すには、多様な要因から共通する発症要因の作用機序を解明する必要がある。

(2) 本研究では、統合失調症の発症要因の共通機序に PGE_2 が関与しているかどうか明らかにし、それに基づいた病因解明および新規予防や治療薬の開発を目的とする。すなわち、臨床報告されている統合失調症に対する脆弱性に関わる要因を実験動物で再現し、 PGE_2 の変化を検討する。 PGE_2 暴露により統合失調症様の脆弱性が形成されるかどうかを検討する。この様に、統合失調症の病因を解明するとともに、特定の PGE_2 の合成酵素やその受容体を標的とした予防・治療薬の可能性を探索する。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

C57BL/6N 系マウスを使用した。EPI 遺伝子欠損マウスは京都大学成宮周教授から、*Disrupted-in-schizophrenia 1* (*DISC1*) 変異遺伝子過剰発現マウスはジョンスホプキンス大学澤明教授から供与頂いた。なお、本研究

は、名城大学薬学部と名古屋大学医学部動物実験委員会で承認され、各機関の動物実験指針および The Principles of Laboratory Animal Care (National Institutes of Health Publication 85-23, revised 1996) に準じて行った。

(2) 薬物

フェンシクリジン塩酸塩 (phencyclidine hydrochloride; PCP) は Maddox ら (1965) の方法にしたがって名城大学薬学部古川 宏名誉教授、鍋島俊隆特任教授、および北垣伸治教授が合成したものを使用した。Polyribinosinic-polyribocytidylic acid (Poly I:C, SIGMA 社、米国) を使用した。

(3) 行動薬理的解析

社会性行動試験

異なるケージで飼育していた被験マウスと同系統のマウスを同時に装置 (高さ 25 cm、25×30 cm フィールド) の中央に置き、その後から 5 分間隔で 10 分間、社会性行動として、お互いに嗅ぎ合う行動、相手の動物を追いかける行動、相手の動物の上に乗りにかかる行動、相手の動物の下に潜ろうとする行動、立ち上がり、相手の動物と接触する行動のいずれかを示している時間を測定した。

新奇物体認知試験

マウスを 2 種類の異なった物体を離して設置した高さ 29 cm、40×40 cm フィールドに入れ、各物体に対する探索嗜好行動を 10 分間測定した (訓練試行)。訓練試行 24 時間後に、2 種類の物体のうち片方の物体を全く異なった新奇物体と置換し、各物体に対する探索嗜好行動を 10 分間測定した (テスト試行)。それぞれの物体に対する探索嗜好行動の割合を、物体へのアプローチ時間より算出した。

プレパルスインヒビション (PPI) 試験

SR-LAB システム (San Diego Instrument, 米国) を用いて行った。すなわち、マウスを長さ 13 cm、直径 3.8 cm の測定チューブに入れ、チューブ上部に設置されているスピーカーよりプレパルス (86 dB) および パルス (120 dB) 刺激を繰り返し各 10 回与えた。パルスに対する驚愕反応の振動を測定し、プレパルスによる驚愕反応の抑制 (PPI) を算出した。

(4) 神経初代培養法

妊娠 17.5 日目のマウスから胎仔を無菌的に取り出し、実体顕微鏡下で海馬を摘出した。トリプシン溶液中で分散処理した後、ポリ-D-リジンでコーティングされたシャーレで培養を開始した。培養開始 12 時間後に PGE_2 を加えたメディウムに交換し、2 日間培養した。

(5) 生化学的解析

PGE₂ 測定

マウスを断頭し、氷冷下で全脳を摘出した後、直ちに凍結させた。その後、氷冷したり

ン酸緩衝液中で、脳を超音波によりホモジナイズし、遠心分離した。上清を回収し、含量は PGE₂ Express EIA Kit (Cayman、米国)により測定した。

定量的リアルタイム RT-PCR 法

マウスを断頭し、氷冷下で全脳を摘出した後、直ちに凍結させた。その後、Total RNA を抽出し、cDNA への逆転写を行い、定量的リアルタイム RT-PCR により解析した。発現量は Ct 法により計算した。

モノアミン測定

マウスを断頭し、氷冷下で前頭前皮質を摘出した後、直ちに凍結させた。内部標準物質 (イソプロテレノール) を加え、0.2M 過塩素酸の存在下で超音波によりホモジナイズし、除タンパクした。遠心分離により上清採取し、酢酸ナトリウムで pH 調整した後、フィルターを通した。ろ過液中のモノアミン含量は HPLC-ECD (Eicom、京都) により測定した。

(6) 臨床研究

名古屋大学医学部附属病院あるいはその関連医療機関に入院もしくは通院中の統合失調症および健常者ボランティアを対象とした。統合失調症の診断は DSM-IV-TR に基づき、すべての被験者には十分な説明の後、文書による同意を得た。なお、本研究は名古屋大学医学部における倫理委員会の承認を得て行った。被験者の静脈から血液を採取し、ゲノム DNA を抽出した。DNA を用いて、コピー数変異解析 (Copy Number Variant : CNV 解析) を行った。

(7) 統計学的解析

得られた結果は、全て平均値±標準誤差として示した。統計学的解析には、一元あるいは二元配置分散分析を用い、各群間の比較には Bonferroni の多重比較検定を行った。2 群間の比較の場合には、Student の t 検定を用いた。全ての統計解析において、危険率 5%未満の場合を有意差ありと判定した。

4. 研究成果

(1) 統合失調症の発症要因を模した各種モデルマウスにおける脳内 PGE₂ 量の変化

疫学調査にて報告されている発症要因である、周産期ウイルス感染による免疫異常を模した PolyI:C (10 mg/kg s.c.) の投与 (図 1A)、出産時の低酸素脳症を模した二酸化炭素の暴露 (20 分間) (図 1B)、育児放棄を模した母子分離 (6 時間) (図 1C) の負荷を生後 2 日齢のマウスに行うと、脳内 PGE₂ 量が増加した (図 1A ~ C)。PolyI:C 投与後に前頭前皮質の PGE₂ 合成酵素類 (cyclooxygenase-1, 2 : COX-1, 2、microsomal

prostaglandin E₂ synthase : mPGES-1) の mRNA を測定したところ、COX-1, 2 および mPGES-1 の mRNA 量が増加した (データ示さず)。

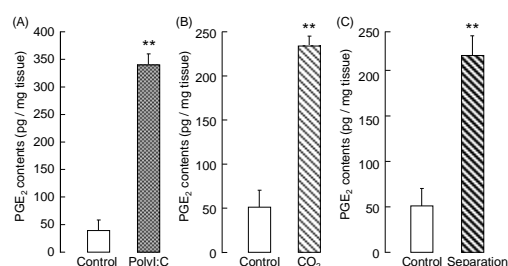


図1. 発症要因を模した各種モデルマウスにおける脳内のPGE₂量の変化
Poly I:C: polyribinosinic-polyribocytidylic acid, PGE₂: prostaglandin E₂. **p<0.01 vs corresponding control

(2) 統合失調症の発症要因を模したモデルマウスの高次機能異常における PGE₂ の関与
モデルマウスの高次機能の変容における PGE₂ の関与について、PGE₂ の受容体の一つである EP1 の遺伝子欠損マウスを用いて行動薬理的に検討した。生後 2 日齢からの 5 日間、マウスに PolyI:C (10 mg/kg s.c.) を投与すると、成体期 (10 週齢) において社会性行動試験における社会性行動 (図 2A)、新奇物体認知試験における物体認知機能 (図 2B)、PPI 試験における情報処理機能 (図 2C) の障害が認められた。一方、EP1 遺伝子欠損マウスに PolyI:C 投与しても、野生型マウスに認められる PPI 試験における情報処理機能の障害は認められなかった (図 2C)。

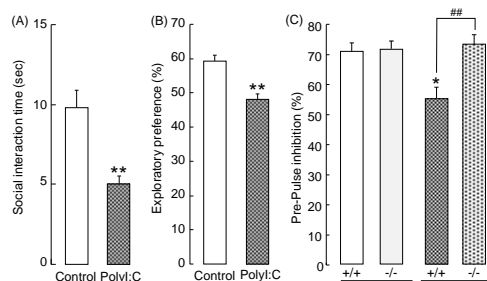


図2. 新生仔期PolyI:C投与マウスの高次機能異常におけるPGE₂の関与
Poly I:C: polyribinosinic-polyribocytidylic acid, PGE₂: prostaglandin E₂. +/+ : wild-type mice, -/-: EP1 knockout mice. *p<0.05, **p<0.01 vs corresponding control, ##p<0.01 vs PolyI:C-injected wild-type mice.

(3) 新生仔期マウスへの PGE₂ 暴露による高次機能への影響

新生仔期マウスへの PGE₂ 暴露が成体期の高次機能に影響を与えるかどうか、行動薬理的に検討した。生後 2 日齢からの 5 日間、マウスに PGE₂ (10 mg/kg s.c.) を投与すると、成体期 (10 週齢) において社会性行動試験における社会性行動の低下 (図 3A)、新奇物体認知試験における認知機能の障害 (図 3B)、PPI 試験における情報処理機能の障害 (図 3C) が認められた。

(4) 新生仔期マウスへの PGE₂ 暴露による神経機能への影響

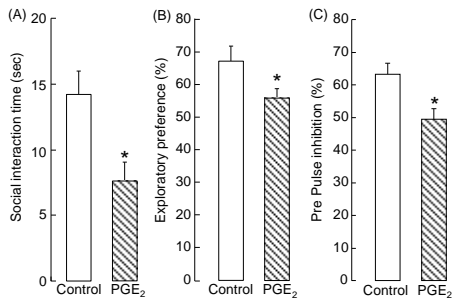


図3. 新生仔期マウスへのPGE₂暴露による高次機能への影響
PGE₂: prostaglandin E₂. *p<0.05 vs corresponding control

新生仔期マウスへのPGE₂暴露が成体期の神経機能に影響を与えるか、脳内モノアミン量について検討を行った。生後2日齢からの5日間、マウスにPGE₂ (10 mg/kg s.c.) を投与すると、成体期 (10週齢) の前頭前皮質におけるドパミンの代謝回転が有意に低下していたが (図4A)、セロトニンの代謝回転に影響はなかった (図4B)。海馬、側坐核や線条体では、いずれの代謝回転にも変化はなかった (データ示さず)。一方、PGE₂ 暴露が神経細胞の発達に影響を与えるか、神経初代培養法により検討した。胎生期 (妊娠17.5日目) の神経細胞のメディアムにPGE₂ (10 μM) を添加すると、神経細胞の突起伸長は濃度依存的に抑制された (図4C)。

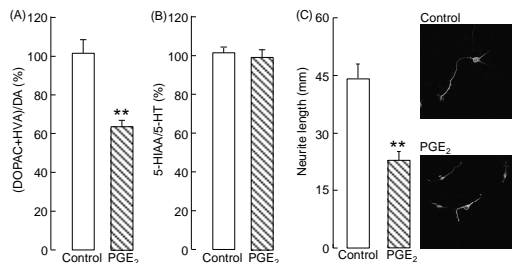


図4. 新生仔期マウスへのPGE₂暴露による神経機能への影響
PGE₂: prostaglandin E₂; DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: homovanillic acid, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid. **p<0.05, *p<0.01 vs corresponding control.

(5) 新生仔期マウスへのPGE₂暴露による乱用薬物/ストレスに対する脆弱性への影響

新生仔期マウスへのPGE₂暴露による若年期の乱用薬物 (PCP: 10 mg/kg/day s.c.) やストレスに対する脆弱性への影響について行動薬理的に検討した。生後2日齢からの5日間、マウスにPGE₂ (10 mg/kg s.c.) を投与しても、若年期 (5週齢) では行動異常は認められなかった。新生仔期にPGE₂暴露したマウスに4週齢からPCPを7日間連続投与すると、社会性行動試験における社会性行動 (図5A) および新奇物体認知試験における物体認知機能 (図5B) の障害が認められた。一方、新生仔期にPGE₂を投与し、強制水泳ストレスや高所ストレスを負荷しても、意欲低下行動や不安行動などが増強されなかった (データ示さず)。新生仔期のDISC1変異遺伝子過剰発現マウスにPGE₂を投与しても、若年期および成体期に行動障害は認められなかった (データ示さず)。

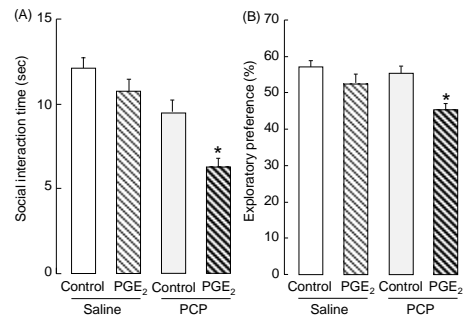


図5. 新生仔期マウスへのPGE₂暴露によるPCPに対する脆弱性への影響
PGE₂: prostaglandin E₂; PCP: phencyclidine. *p<0.05 vs corresponding Saline/Control.

(6) 統合失調症とPGE₂関連遺伝子のコピー数多型との関連

細胞あたり2コピーの遺伝子が存在するが、3コピー (重複) もしくは1コピー (欠損) となるような多型が認められ、様々な疾患との関連が報告されている。統合失調症患者1,700名、健常者800名の血液からDNAを抽出し、PGE₂合成酵素類 [*Ptgs1*, 2 (COX-1, 2), *Ptgs1*, 2 (mPGES-1, 2), *Ptgs3* (cPGES: cytosolic PGE synthase)] あるいは、その受容体の [*Ptger1-4* (EP1-4)] のCNV解析を行ったところ、*Ptgs3*のエキソン領域での重複が統合失調症患者1名のみ認められた。

(7) 考察

様々な統合失調症の発症要因を模したモデルマウスにおいて、共通して脳内PGE₂量およびPGE₂合成酵素類のmRNA量の増加が認められた。特に、発症要因の一つである周産期ウイルス感染による免疫異常を模したPolyI:C投与モデルマウスにおいて認められる行動障害には、PGE₂受容体であるEP1が関与すること、新生仔期のPGE₂暴露により成体期において高次機能が障害されることを見出した。これら知見より、統合失調症の発症要因を負荷したモデルマウスにおける行動障害には、共通してPGE₂が関与していることが示唆された。

新生仔期のPGE₂暴露により成体期において前頭前皮質のドパミン代謝回転の低下が認められ、神経細胞へのPGE₂暴露により神経細胞の突起伸長は抑制された。すなわち、新生仔期のPGE₂暴露は神経発達を障害し、成体期の前頭前皮質のドパミン神経機能や高次機能の異常を惹起させることが示唆された。

若年期の乱用薬物やストレスへの暴露は統合失調症の発症要因となることが報告されている。新生仔期にPGE₂が投与されたマウスに若年期から乱用薬物のPCPを連続投与すると行動障害が惹起された。したがって、新生仔期PGE₂暴露は、PCPによる行動障害を顕在化あるいは重篤化し、乱用薬物に対する脆弱性が示唆される。一方、新生仔期にPGE₂を投与したマウスに強制水泳ストレスや高所ストレスを負荷しても、意欲低下行動や不安行動などは認められなかった。現在、新生仔期PGE₂暴露マウスの幼若期において、

疫学的なストレス、たとえば発症要因の一つである人間関係ストレスの動物モデルとして社会的敗北ストレスを負荷した場合、行動障害が顕在化あるいは重篤化するかどうか検討しており、新生仔期 PGE₂ 暴露によるストレスに対する脆弱化については今後検討していく予定である。

統合失調症の感受性遺伝子の一つである *DISC1* 遺伝子の発現を低下させた新生仔期マウス (*DISC1* 変異遺伝子過剰発現マウス) に PGE₂ を暴露しても、行動障害の顕在化あるいは重篤化は認められなかった。*DISC1* は神経細胞の突起伸長に関与し、そのノックダウンは前頭前皮質のドパミン神経機能を低下させることが報告されている。すなわち、*DISC1* と PGE₂ は、類似した作用を有するため、相互作用による影響が顕著に認められなかったものと示唆される。これについては、今後さらに詳細に検討していく予定である。

統合失調症患者に対する CNV 解析において、*Ptges3* のエキソン領域での遺伝子の重複が統合失調症患者 1,700 名のうち 1 名のみ認められた。遺伝子の重複はその欠損に比べ機能への影響は低く、その頻度も非常に低いことが知られている。したがって、統合失調症の遺伝的要因として、PGE₂ 関連遺伝子の関与は小さいものと示唆される。

(8) 結論

本研究より、PGE₂ は、統合失調症の環境による発症要因の共通機序および、統合失調症に対する脆弱性に関与することが示唆された。本研究成果を基盤とし、PGE₂ 合成酵素および受容体 EP1 を標的とした予防・治療薬の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

Hida H, Mouri A, Mori K, Matsumoto Y, Seki T, Taniguchi M, Yamada K, Iwamoto K, Ozaki N, Nabeshima T, Noda Y. Blonanserin ameliorates phencyclidine-induced visual-recognition memory deficits: the complex mechanism of blonanserin action involving D₃-5-HT_{2A} and D₁-NMDA receptors in the mPFC. *Neuropsychopharmacology*. 査読有, 40, 2015, 601-613. doi: 10.1038/npp.2014.207.

Morita T, Senzaki K, Ishihara R, Umeda K, Iwata N, Nagai T, Hida H, Nabeshima T, Yukawa K, Ozaki N, Noda Y. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in patients with major depressive disorder correlate with remission during treatment with antidepressants. *Hum Psychopharmacol*. 査読有, 29, 2014, 280-286. doi: 10.1002/hup.2400.

Hida H, Mouri A, Ando Y, Mori K, Mamiya

T, Iwamoto K, Ozaki N, Yamada K, Nabeshima T, Noda Y. Combination of neonatal PolyI:C and adolescent phencyclidine treatments is required to induce behavioral abnormalities with overexpression of GLAST in adult mice. *Behav Brain Res*. 査読有, 258, 2014, 34-42. doi: 10.1016/j.bbr.2013.09.026.

Miyazaki M, Noda Y, Mouri A, Kobayashi K, Mishina M, Nabeshima T, Yamada K. Role of convergent activation of glutamatergic and dopaminergic systems in the nucleus accumbens in the development of methamphetamine psychosis and dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 査読有, 16, 2013, 1341-1350. doi: 10.1017/S1461145712001356.

Hida H, Mouri A, Noda Y. Behavioral phenotypes in schizophrenic animal models with multiple combinations of genetic and environmental factors. *J Pharmacol Sci*. 査読有, 121, 2013, 185-191. doi: <http://dx.doi.org/10.1254/jphs.12R15CP>

Mouri A, Noda Y, Watanabe K, Nabeshima T. The roles of MAGE-D1 in the neuronal functions and pathology of the central nervous system. *Rev Neurosci*. 査読有, 24, 2013, 61-70. doi: 10.1515/revneuro-2012-0069.

Noda Y, Mouri A, Hida H, Nabeshima T. Phencyclidine-induced cognitive impairment and its neural mechanisms. *Cognitive Sciences*. 査読有, 6, 2013, 36-70. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=39188

[学会発表](計41件)

肥田 裕丈、毛利 彰宏、野田 幸裕: 周産期環境要因暴露による精神疾患モデル動物の確立と評価. 日本薬学会第 135 年会 (神戸: 2015 年 3 月 26 日)

肥田 裕丈、毛利 彰宏、森 健太郎、古屋敷 智之、山田 清文、尾崎 紀夫、成宮 周、鍋島 俊隆、野田 幸裕: プロスタグランジン E₂ は精神疾患様の神経発達および行動学的異常を惹起する. 第 88 回日本薬理学会年会 (名古屋: 2015 年 3 月 18-20 日)

肥田 裕丈、森 健太郎、毛利 彰宏、山田 清文、尾崎 紀夫、古屋敷 智之、成宮 周、鍋島 俊隆、野田 幸裕: 新生仔期マウスへのプロスタグランジン E₂ 暴露が若年期や成体期における精神行動に及ぼす影響. 第 24 回 日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回 日本神経精神薬理学会 (名古屋: 2014 年 11 月 21 日)

肥田 裕丈、毛利 彰宏、森 健太郎、古屋敷 智之、山田 清文、尾崎 紀夫、成宮 周、鍋島 俊隆、野田 幸裕: 神経発達障害の発症脆弱性の関わる共通因子: プロスタグランジン E₂ の可能性. 第 87 回日本薬

理学会年会(仙台:2014年3月19-21日)
Hida H, Mouri A, Mamiya T, Iwamoto K,
Ozaki N, Yamada K, Nabeshima T, Noda Y:
Combination of a neonatal immune
abnormality with adolescent abused drug
administration induces cognitive impairment
with overexpressed GLAST in adult mice .
Society for Neuroscience 2013 (San Diego,
U.S.A. : 2013年11月9-13日)

肥田 裕文、毛利 彰宏、古屋敷 智之、山
田 清文、尾崎 紀夫、成宮 周、鍋島 俊
隆、野田 幸裕:新生仔期の免疫異常によ
り惹起される行動障害におけるプロスタ
グランジン E₂の関与 . 第 86 回日本薬理
学会年会(博多:2013年3月23日)

鵜飼 麻由、毛利 彰宏、谷口 将之、肥田
裕文、安藤 雄、吉見 陽、鍋島 俊隆、尾
崎 紀夫、野田 幸裕:幼若期における社
会敗北ストレス負荷はグルココルチコイ
ドの異常に関連した社会性行動障害と海
馬の神経新生低下を惹き起こす .第 86 回
日本薬理学会年会(博多:2013年3月23
日)

松本 友里恵、Song Ziyu、越川 真祐子、
渡邊 祥子、Ge Dan、丹羽 美苗、毛利 彰
宏、飯塚 英昭、澤 明、野田 幸裕、福島
健、尾崎 紀夫、鍋島 俊隆:隔離飼育ス
トレス負荷した変異 DISC1 マウスにおけ
るセリン系代謝の異常 .第 86 回日本薬理
学会年会(福岡:2013年3月21日)

松本 友里恵、丹羽 美苗、毛利 彰宏、尾
崎 紀夫、野田 幸裕、鍋島 俊隆:生後発
達期における母子分離・隔離飼育に対す
る脆弱性は成熟後の行動異常の原因とな
る .フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキ
シコロジー(名古屋:2012年10月26日)

肥田 裕文、毛利 彰宏、古屋敷 智之、鈴
木 守人、鵜飼 麻由、谷口 将之、山田 清
文、尾崎 紀夫、成宮周、鍋島 俊隆、野
田 幸裕:神経発達期の PolyI:C 投与によ
り惹起される行動障害におけるプロスタ
グランジン E₂の関与 .フォーラム 2012
衛生薬学・環境トキシコロジー(名古屋:
2012年10月26日)

肥田 裕文、毛利 彰宏、古屋敷 智之、鈴
木 守人、鵜飼 麻由、谷口 将之、山田 清
文、尾崎 紀夫、成宮 周、鍋島 俊隆、野
田 幸裕:新生仔期の免疫異常により惹起
される行動障害におけるプロスタグラン
ジン E₂の関与 . 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(栃木:2012年10月20日)

〔図書〕(計4件)

野田 幸裕、肥田 裕文:第二世代抗精神
病薬と認知機能 - 統合失調症モデル動
物を用いた blonanserin の薬効と評価 - .
臨床精神薬理 . 16, 2013, 113-116

野田 幸裕:プロナンセリンの最新知見
~基礎研究の立場から~ .Pharma Medica .

30, 2012, 194-196

肥田 裕文、毛利 彰宏、谷口 将之、鵜
飼 麻由、尾崎 紀夫、山田 清文、鍋島 俊
隆、野田 幸裕:新生仔期の免疫異常と
若年期の精神異常発現薬による複合負
荷は成体期における精神行動に影響す
る .日本神経精神薬理学雑誌 .32 ,2012 ,
101-103

毛利 彰宏、谷口 将之、野田 幸裕、鍋
島 俊隆:【統合失調症の最新研究】統
合失調症のモデル動物 行動薬理学的
妥当性 .Progress in Medicine .32 ,2012 ,
2339-2350

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:うつ病マーカー、アッセイ方法、うつ
病決定方法、うつ病薬のスクリーニング方法
及びキット

発明者:鍋島 俊隆、毛利 彰宏、野田 幸裕

権利者:鍋島 俊隆、毛利 彰宏、野田 幸裕

種類:特許

番号:特願 2013-005911

出願年月日:2013年01月17日

国内外の別:国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 幸裕 (NODA, Yukihiro)

名城大学薬学部 教授

研究者番号:90397464

(2) 研究分担者

毛利 彰宏 (MOURI, Akihiro)

名城大学薬学部 助教

研究者番号:20597851

(3) 連携研究者

鍋島 俊隆 (NABESHIMA, Toshitaka)

名城大学薬学部 地域医療薬局学講座

研究者番号:70076751

尾崎 紀夫 (OZAKI, Norio)

名古屋大学大学院医学研究科 精神医学

研究者番号:40281480