

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 17 日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860175

研究課題名(和文) ユビキチン-プロテアソーム系に注目した基礎・臨床研究によるうつ病の克服

研究課題名(英文) Involvement of ubiquitin-proteasome system in the pathophysiology of depression

研究代表者

毛利 彰宏 (Mouri, Akihiro)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：20597851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病におけるユビキチン-プロテアソーム系の関与を臨床・基礎研究のクロストークにより明らかにすることを目的とした。幼若期の社会的敗北ストレスと隔離飼育ストレスでは、セロトニントランスポーターおよびmelanoma antigen gene-D1 (MAGE-D1) の発現変化に違いが認められた。さらに、両ストレスにおけるMAGE-D1遺伝子欠損マウスの応答性に違いが認められ、MAGE-D1の関与の違いが認められた。幼若期の隔離飼育ストレスにより、ユビキチン化関連遺伝子の変化が認められた。一方、抑うつ状態を附随する身体疾患において、ユビキチン化セロトニントランスポーターの減少が認められた。

研究成果の概要(英文)：Here, I clarified involvement of the ubiquitin-proteasome system in the depression by the crosstalk between basic and clinical researches. In the basic research, different expression changes of serotonin transporter and melanoma antigen gene-D1 (MAGE-D1) is observed between social defeat stress and isolation stress during childhood. The behavioral changes by stress responsiveness in the MAGE-D1 knockout mouse were also different between these stresses. Ubiquitin-related genes were changed by isolation stress during childhood. In the clinical research, the ubiquitinated serotonin transporter levels in the platelet was decreased in the patient with the physical disease associated with depression.

研究分野：神経精神薬理

キーワード：うつ ユビキチン化 セロトニントランスポーター MAGE-D1 ストレスモデル

1. 研究開始当初の背景

うつ病は、精神疾患の中でも発症頻度が高く、再発率が高いため、長期治療を必要とする。日本で3万人を超える自殺の原因としても解決すべき喫緊の問題である。国立社会保障・人口問題研究所による2009年の推計から、うつ病による経済的損失は約3兆円に達している。そのため、うつ病の克服は産学挙げて、対策すべき課題である。特にうつ病患者は精神症状を自分の気の持ちようとするため受診率は低く、しかも身体症状のみを一般医に相談するため、専門医の受診が少なく、うつ病と診断されにくい。うつ病患者の早期発見、適切な治療を行うために、他科でも発症の有無および重症度を診断できるうつ病のバイオマーカーによる診断法の開発が求められている。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うつ病モデル動物を作製する必要がある。さらに、抗うつ薬は効果が認められるまでに2~4週間かかり、患者の約1/3は抗うつ薬に対して難治性であるため、新しい創薬ターゲットを用いた治療薬の開発が求められている。

2. 研究の目的

申請者はセロトニントランスポーターのみならずユビキチン-プロテアソーム系がうつ病に関与していることを示唆する成果を出している。本研究の目的はうつ病におけるユビキチン-プロテアソーム系の関与を臨床・基礎研究のクロストークにより明らかにし、ユビキチン-プロテアソーム系を標的としたうつ病に対する新しい診断バイオマーカー・抗うつ薬・うつ病モデル動物の開発を行い、うつ病を克服することである。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

C57BL/6J系マウスを使用した。MAGE-D1 (Melanoma antigen gene-D1) 遺伝子欠損マウスは国立長寿医療研究センター運動器疾患研究部 渡辺 研究室から供与頂いた。なお、本研究は、名城大学薬学部および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) ストレス負荷

被験マウス (C57BL6 系統) を体格が大きく攻撃性の高いマウス (ICR 系統) への暴露による社会性敗北ストレス、もしくはケージに一匹での飼育による隔離飼育ストレスにより、うつ病モデル動物を作製した。

(3) 行動薬理学的解析

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 (25 cm の高さ、25 × 30 cm のフィールド) の中央に置き、その直後から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がかる行動、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壁の高さ29 cm の40 × 40 cm 四方のフィールドに入れ、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。

高架式十字迷路試験

実験装置・手順: 壁の高さが20 cm、長さ25 cm、幅8 cm のアーム (closed arm) と同様の長さを持つ、壁のないアーム (open arm) を十字に組み合わせ、高さ50 cm の位置に設置した装置を用いた。マウスをアームの交差する位置に置き、その後5分間隔で10分間にわたって装置内を自由に散策させ、open arm に入った回数および留まっていた時間の割合を測定した。

自発運動量測定

透明なアクリル製のケース (45 × 26 × 40 cm) と黒色のつや消しプラスチック製の床からなる装置を用いた。赤外線センサにより測定した。マウスを装置に入れ、2時間の自発運動量を測定した。

(4) 生化学的解析

ウエスタンブロッティング

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、粗蛋白量をタンパク定量し、サンプルバッファーを加え調整した。電気泳動は10% ポリアクリルアミドゲルで行い、PVDF膜へ蛋白を転写した後、膜をDetector Block Kit または3% BSA を用いてブロッキングし、一次抗体と反応させた。二次抗体と反応させた後、PVDF膜と化学発光液に反応させ、ChemiDoc XRS を用いて検出した。

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。

DNA マイクロアレイ法

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、蛍光標識した。DNA プローブを配置したスライドガラスにハイブリダイゼーションさせ、蛍光強度を指標にして、各遺伝子の転写量を測定した。

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、フィルター過した。ろ過液中のモノアミン含量は電気化学検出器により検出する高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

(6) 臨床研究

口腔内慢性疼痛性障害患者(身体疾患に付随するうつ病)における末梢血でのユビキチン化セロトニントランスポーターの発現変化について検討した。初診時および SNRI であるデュロキセチンによる 12 週間の治療後に末梢血を採取し、血小板分画でのユビキチン化および総 SERT タンパク質をウェスタンブロット法により解析し、年齢及び性別が近似する健常者のそれらと比較した。疼痛および抑うつ状態の重症度は、ビジュアルアナログスケール(VAS)およびハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)によりそれぞれ評価した。採血前に本実験に対する同意を取るとともに、試料匿名化による研究を実施した。本研究は名古屋大学医学部および愛知学院大学歯学部倫理委員会の承認を得ている。

(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 および Welch 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。

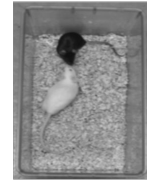
4. 研究成果

幼若期に社会的敗北ストレスを負荷したマウスでは社会性行動の低下が認められた。しかし、高架式十字迷路試験における不安行動や、自発運動量測定における新奇環境下における運動量に変化に認められなかった(表1)。一方、幼若期から隔離飼育ストレスを負荷したマウスでは不安行動に変化が認められなかったが、社会性行動の低下、自発運動の増加、衝動性の増加、および学習機能障害が強く認められた(表1)。

幼若期の社会的敗北ストレスにより前頭皮質におけるセロトニントランスポーターおよび MAGE-D1 の発現を低下させ、セロトニントランスポーターのユビキチン化の低下とともにセロトニン機能低下が認められる。一方、幼若期の隔離飼育ストレスにより海馬におけるセロトニントランスポーターおよび MAGE-D1 の発現増加とともに GABA 機能低下が認められ、両モデルマウスに神経化学的な違いも認められた(表1)。

次に、行動学および神経化学的变化における MAGE-D1 の関与を明らかにするため、MAGE-D1 遺伝子欠損マウスに幼若期の社会的敗北ストレスおよび隔離飼育ストレスを負

社会的敗北ストレス



隔離飼育ストレス



行動薬理学的評価

・社会性行動	低下	低下
・不安行動	変化なし	変化なし
・自発運動	変化なし	増加
・学習機能	-	低下
・衝動性	-	増加
神経化学的評価		
・MAGE-D1 mRNA	低下	増加
・セロトニントランスポーター mRNA	低下	増加
タンパク	増加	-
ユビキチン化	低下	-
・神経機能変化	セロトニン機能低下	GABA機能低下

表1. ストレス負荷によるうつ病モデル動物の作製と評価

荷した。幼若期の社会的敗北ストレスによる行動障害は MAGE-D1 遺伝子欠損マウスにおいて憎悪し、幼若期の隔離飼育ストレスによる行動障害は MAGE-D1 遺伝子欠損マウスにおいて減弱した。両モデルマウスにおいて、MAGE-D1 の関与の違いが認められた。

さらに、幼若期の隔離飼育ストレス負荷したマウスの前頭皮質、海馬、末梢血由来のリンパ球における遺伝子発現の変化について、DNA マイクロアレイ法により網羅的に解析を行った。いずれの部位においても、ユビキチン化関連遺伝子の大きな増減(2倍以上)は認められなかったが、前頭皮質における ubiquitin-conjugating enzyme E2M の増加などが認められた。

初診時の口腔内慢性疼痛性障害患者では末梢血由来の血小板において、ユビキチン化 SERT タンパク質の発現量及びその割合は有意に減少しており、総 SERT タンパク質の発現量は有意に増加が認められた。初診時に抑うつ状態を有する患者では、ユビキチン化 SERT タンパク質の割合はさらに低下が認められた。

うつ病の症状は様々な要因によって変化するため、複雑多岐にわたる。基礎研究において、これらうつ病モデルマウスの行動薬理学的・神経化学的評価に違いが認められたことより、うつ病の症状の複雑性を再現できた。臨床研究において、口腔内慢性疼痛疾患の抑うつ状態の発現には、ユビキチン化を介する SERT 代謝の低下を伴う、セロトニン再取り込みの亢進が関与している可能性を示唆することができ、抑うつ状態の初期診断のバイオマーカーへの応用が期待できると考えられる。

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 11 件)

1. Toriumi K, Oki M, Muto E, Tanaka J, Mouri A, Mamiya T, Kim HC, Nabeshima T. Prenatal phencyclidine treatment induces behavioral deficits through impairment of GABAergic interneurons in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016, 233: 2373-81. (査読有)
2. Mouri A, Ikeda M, Koseki T, Iwata N, Nabeshima T. The ubiquitination of serotonin transporter in lymphoblasts derived from fluvoxamine-resistant depression patients. *Neurosci Lett*. 2016, 617: 22-6. (査読有)
3. Hosono T, Mouri A, Nishitsuji K, Jung CG, Kontani M, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, Suzuki T, Nabeshima T, Michikawa M. Arachidonic or Docosahexaenoic Acid Diet Prevents Memory Impairment in Tg2576 Mice. *J Alzheimers Dis*. 2015, 48: 149-62. (査読有)
4. Toriumi K, Mamiya T, Song Z, Honjo T, Watanabe H, Tanaka J, Kondo M, Mouri A, Kim HC, Nitta A, Fukushima T, Nabeshima T. Deletion of SHATI/NAT8L decreases the N-acetylaspartate content in the brain and induces behavioral deficits, which can be ameliorated by administering N-acetylaspartate. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015, 25: 2108-17. (査読有)
5. Aoyama Y, Toriumi K, Mouri A, Hattori T, Ueda E, Shimato A, Sakakibara N, Soh Y, Mamiya T, Nagai T, Kim HC, Hiramatsu M, Nabeshima T, Yamada K. Prenatal Nicotine Exposure Impairs the Proliferation of Neuronal Progenitors, Leading to Fewer Glutamatergic Neurons in the Medial Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016, 41:578-89. (査読有)
6. Shintani N, Onaka Y, Hashimoto R, Takamura H, Nagata T, Umeda-Yano S, Mouri A, Mamiya T, Haba R, Matsuzaki S, Katayama T, Yamamori H, Nakazawa T, Nagayasu K, Ago Y, Yagasaki Y, Nabeshima T, Takeda M, Hashimoto H. Behavioral characterization of mice overexpressing human dysbindin-1. *Mol Brain*. 2014, 7:74. (査読有)
7. 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-HT₂A and D₁-NMDA receptors in the mPFC. *Neuropsychopharmacology*. 2015, 40:601-13. (査読有)
8. Mouri A, Hoshino Y, Narusawa S, Ikegami K, Mizoguchi H, Murata Y, Yoshimura T,

Nabeshima T. Thyrotropin receptor knockout changes monoaminergic neuronal system and produces methylphenidate-sensitive emotional and cognitive dysfunction. *Psychoneuroendocrinology*. 2014,48:147-61. (査読有)

9. Wang C, Koide T, Kimura H, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Kushima I, Banno M, Kawano N, Takasaki Y, Xing J, Noda Y, Mouri A, Aleksic B, Ikeda M, Okada T, Idaka T, Inada T, Iwata N, Ozaki N. Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014, 157:149-56. (査読有)
10. Aoyama Y, Mouri A, Toriumi K, Koseki T, Narusawa S, Ikawa N, Mamiya T, Nagai T, Yamada K, Nabeshima T. Clozapine ameliorates epigenetic and behavioral abnormalities induced by phencyclidine through activation of dopamine D1 receptor. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014, 17:723-37. (査読有)
11. Toriumi K, Kondo M, Nagai T, Hashimoto R, Ohi K, Song Z, Tanaka J, Mouri A, Koseki T, Yamamori H, Furukawa-Hibi Y, Mamiya T, Fukushima T, Takeda M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. Deletion of SHATI/NAT8L increases dopamine D1 receptor on the cell surface in the nucleus accumbens, accelerating methamphetamine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014, 17:443-53. (査読有)

〔学会発表〕(計 30 件)

1. 伊藤貴博、肥田裕丈、山本文哉、毛利彰宏、尾崎紀夫、野田幸裕：ストレス負荷マウスの抑うつ様行動におけるセロトニントランスポーターの機能調節機構。第 89 回日本薬理学会年会〔パンフィコ横浜(横浜)：2016 年 3 月 9 日〕
2. 野田幸裕、毛利彰宏、加賀美有花、肥田裕丈、長谷川章、久島 周、吉見 陽、尾崎紀夫：統合失調症様モデル動物における精神行動障害に対するニコチンの緩解作用と依存との関連性。平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会：第 50 回日本アルコール・薬物医学会・第 37 回日本アルコール関連問題学会・第 27 回日本依存神経精神科学会〔神戸国際会議場(神戸)：2015 年 10 月 12 日〕
3. 長谷川章、谷口将之、肥田裕丈、毛利彰宏、三宅裕里子、尾崎紀夫、三品昌美、鍋島俊隆、野田幸裕：幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害における NMDA 受容体の関与。第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会〔タワーホール船堀(東京)：2015 年 9 月 24 日〕
4. 毛利彰宏、横山美里、肥田裕丈、長谷川章、木村真理、森 大輔、尾崎紀夫、鍋

- 島俊隆、野田幸裕：幼若期社会的敗北ストレス負荷によるセロトニントランスポーターの代謝機構への影響。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015〔東京大学薬学部（東京）：2015年8月29日〕
5. 三宅裕里子、長谷川章、毛利彰宏、谷口将之、肥田裕丈、吉見 陽、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害におけるモノアミン作動性神経の関与と抗うつ薬の反応性。第61回日本薬学会東海支部大会・総会〔名古屋市立大学田辺通キャンパス（名古屋）：2015年7月4日〕
 6. 長谷川章、肥田裕丈、毛利彰宏、谷口将之、尾崎紀夫、鍋島俊隆、田中光一、野田幸裕：脳発達過程における GLAST の機能異常が高次機能に及ぼす影響。第61回日本薬学会東海支部大会・総会〔名古屋市立大学 田辺通キャンパス（名古屋）：2015年7月4日〕
 7. 後藤 綾、毛利彰宏、永井智子、大口裕美、椿井 朋、肥田裕丈、野田幸裕：クロザピンによる無顆粒球症発症の機序：ヒスタミン H4 受容体との関連。第61回日本薬学会東海支部大会・総会〔名古屋市立大学 田辺通キャンパス（名古屋）：2015年7月4日〕
 8. 肥田裕丈、毛利彰宏、野田幸裕：大学院生シンポジウム GS03 臨床を反映した動物モデルを用いた病態解明の最前線：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〔神戸学院大学・神戸サンボホール・兵庫医療大学・デザイン・クリエイティブセンター神戸（神戸）：2015年3月27日〕
 9. 毛利彰宏、横山美里、木村真理、椿井 朋、肥田裕丈、木村宏之、徳倉達也、吉見 陽、河野直子、國本正子、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：セロトニントランスポーターのユビキチン化による代謝調節と気質・性格との関連。日本薬学会第135年会〔神戸学院大学・神戸サンボホール・兵庫医療大学・デザイン・クリエイティブセンター神戸（神戸）：2015年3月28日〕
 10. 山本文哉、肥田裕丈、森健太郎、毛利彰宏、石原歩実、尾崎紀夫、野田幸裕：ストレス負荷によって惹起されるうつ様行動におけるセロトニントランスポーターのリン酸化制御の関与。日本薬学会第135年会〔神戸学院大学・神戸サンボホール・兵庫医療大学・デザイン・クリエイティブセンター神戸（神戸）：2015年3月28日〕
 11. 後藤 綾、毛利彰宏、永井智子、大口裕美、椿井 朋、肥田裕丈、野田幸裕：クロザピンによる無顆粒球症の評価系の確立。第88回日本薬理学会年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015年3月18日〕
 12. 長谷川章、毛利彰宏、肥田裕丈、谷口将之、尾崎紀夫、田中光一、鍋島俊隆、野田幸裕：脳神経発達過程におけるグルタミン酸トランスポーターの機能異常が認知機能に及ぼす影響。第88回日本薬理学会年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015年3月18日〕
 13. 森健太郎、肥田裕丈、毛利彰宏、谷口将之、尾崎紀夫、田中光一、鍋島俊隆、野田幸裕：フェンシクリジンにより誘発される精神行動異常の形成機序：GLAST 変異マウスを用いたアプローチ。第88回日本薬理学会年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015年3月18日〕
 14. 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〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015年3月18日〕
 15. 毛利彰宏、肥田裕丈、野田幸裕：シンポジウム 13 グリア-神経相関による精神疾患の発症と病態：統合失調症モデル動物におけるグリアを介した神経発達・伝達の調節機構。第88回日本薬理学会年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015年3月18日〕
 16. 三宅裕里子、長谷川章、毛利彰宏、谷口将之、肥田裕丈、吉見 陽、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：幼若期慢性社会的敗北ストレス負荷が社会性行動とモノアミン作動性神経に与える影響。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合同年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014年11月21日〕
 17. 加賀美有花、毛利彰宏、石原歩実、肥田裕丈、鍋島俊隆、久島 周、吉見 陽、尾崎紀夫、野田幸裕：フェンシクリン連続投与マウスに認められる統合失調症様行動障害における統合失調症関連遺伝子：7nAChR の関与。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合同年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014年11月21日〕
 18. 横山美里、毛利彰宏、木村真理、椿井 朋、肥田裕丈、木村宏之、徳倉達也、吉見 陽、河野直子、國本正子、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：血小板におけるユビキチン化セロトニントランスポーターの発現レベルとパーソナリティとの関連性。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合同年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014年11月21日〕
 19. 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〔名古屋国際会議場（名古屋）：2015 年 3 月 18 日〕
20. 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〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014 年 11 月 21 日〕
21. 毛利彰宏、横山美里、石原歩実、肥田裕丈、國本正子、渡辺 研、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：妥当性に基づく精神疾患モデルの開発とその臨床応用：ストレス応答におけるセロトニントランスポーターのユビキチン化による代謝調節。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合同年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014 年 11 月 21 日〕
22. 毛利彰宏、野田幸裕、渡辺 研、岩田仲生、尾崎紀夫、鍋島俊隆：教育セミナー 5 妥当性に基づく精神疾患モデルの開発とその臨床応用：うつ病モデル動物としての MAGE-D1 遺伝子欠損マウスの妥当性と診断薬開発の試み。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合同年会〔名古屋国際会議場（名古屋）：2014 年 11 月 21 日〕
23. 野田幸裕、谷口将之、鶴飼麻由、毛利彰宏、肥田裕丈、長谷川章、森健太郎、山田清文、尾崎紀夫、鍋島俊隆：幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスにおける社会性行動と神経発達への影響：グルココルチコイドの関与。第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会大会合同年会〔奈良県文化会館・奈良県新公会堂（奈良）：2014 年 9 月 29 日〕
24. 毛利彰宏、横山美里、木村真理、椿井 朋、肥田裕丈、木村宏之、徳倉達也、吉見 陽、河野直子、國本正子、尾崎紀夫、鍋島俊隆、野田幸裕：末梢血におけるセロトニントランスポーターの代謝調節と情動性の関連解析。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014〔近畿大学 東大阪キャンパス（大阪）：2014 年 8 月 30 日〕
25. 毛利彰宏、野田幸裕、横山美里、渡辺 研、岩田仲生、尾崎紀夫、鍋島俊隆：シンポジウム 6 若手創薬シンポジウム：セロトニントランスポーターの代謝機構に注目したうつ様行動の解明。生体機能と創薬シンポジウム 2014〔近畿大学 東大阪キャンパス（大阪）：2014 年 8 月 30 日〕
26. 野田幸裕、肥田裕丈、毛利彰宏、森健太郎、山田清文、尾崎紀夫、鍋島俊隆：統合失調症様モデル動物の認知機能障害に対するプロナンセリンの作用(2)：ドパミン D1-PKA シグナルの関与。第 110 回日本精神神経学会学術総会〔パシフィコ横浜（横浜）：2014 年 6 月 27 日〕
27. Toshitaka Nabeshima, Akihiro Mouri, Misato Yokoyama, Naoko Kawano, Akira Yoshimi, Masashi Ikeda, Takayoshi Mamiya, Kiyofumi Yamada, Nakao Iwata, Norio Ozaki, Yukihiko Noda: Serotonin transporter ubiquitylation is a potential biomarker for major depressive disorder. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology [Vancouver Convention Centre (Vancouver, Canada) 2014 年 6 月 24 日]
28. Hirotake Hida, Yurie Matsumoto, Akihiro Mouri, Takeshi Seki, Kentaro Mori, Kiyofumi Yamada, Norio Ozaki, Toshitaka Nabeshima, Yukihiko Noda: Blonanserin ameliorates phencyclidine-induced impairment of visual recognition memory (1): Involvement of dopamine-D3 receptors. 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology [Vancouver Convention Centre (Vancouver, Canada) 2014 年 6 月 24 日]
29. 鍋島俊隆、毛利彰宏、野田幸裕：モノアミントランスポーターの代謝機構を標的としたうつ病診断キット開発。BIOtech 2014：第 13 回 国際バイオテクノロジー展 / 技術会議〔東京ビッグサイト（東京）：2014 年 5 月 14 日〕
- 〔図書〕(計 1 件)
1. 毛利彰宏：ユビキチン-プロテアソーム系に関連する遺伝子改変マウスの行動表現型 細胞（北隆館 / ニュー・サイエンス社）2015、47、35～38
- 〔産業財産権〕出願状況（計 1 件）
- 名称：うつ病決定方法、セロトニントランスポーター分析キット及び血中ユビキチン化セロトニントランスポーター分析キット（Method for determining depression, kit for analyzing serotonin transporter, and kit for analyzing ubiquitinated serotonin transporter in blood）
- 発明者：鍋島 俊隆、毛利 彰宏
- 権利者：同上
- 種類：特許
- 番号：WO 2013/012038 A1
- 出願年月日：2015 年 02 月 28 日
- 国内外の別：国際
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
- 毛利 彰宏（MOURI, Akihiro）
- 名城大学薬学部 助教
- 研究者番号：20597851