

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05435

研究課題名（和文）双極性障害・統合失調症のトランスオミックス・モデリングによる構成的理解

研究課題名（英文）Constructive understanding of bipolar disorder and schizophrenia by transomics and modeling

研究代表者

加藤 忠史（Kato, Tadafumi）

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30214381

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 131,900,000円

研究成果の概要（和文）：変異Polgマウスの解析から、候補脳部位として視床室傍核を見出し、シングルセルオミックス解析、回路操作を行い、視床室傍核の回路動態の理解を進め、縫線核から視床室傍核に至る神経回路の過剰興奮性が双極性障害の分子病態に関連している可能性を示した。さらに、視床室傍核を過剰に興奮させたモデルマウスを作成し、病態を再構成することにより、視床室傍核の過剰興奮が双極性障害様の行動表現型を引き起こすことを明らかにした。また、双極性障害のゲノム解析から同定した遺伝子として、新たに遺伝子改変マウスを作成し、行動を解析すると共に、脳病態を検討した。また、患者iPS細胞を用いて、細胞レベルの表現型について検討を進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、双極性障害・統合失調症研究の中心は、大規模なゲノム研究となっていたが、その次のステップは、大規模ゲノム研究で見出された遺伝子に関する動物モデルや脳オーガノイドを用いて、細胞・回路レベルでの病態理解を進めることであった。本研究では、双極性障害および統合失調症のゲノム解析研究の進展を背景に、世界的に未踏の領域である、精神疾患の多階層を繋げた病態モデリングに挑み、成功を収めるなど、世界の流れを先取りして、精神疾患の病態を分子から神経回路に至る階層を超えて理解するフレームワークを提供することができた。こうした研究により、精神疾患の神経回路レベルでの理解と診断・治療への流れが加速すると期待される。

研究成果の概要（英文）：We identified the paraventricular nucleus of the thalamus (PVT) as a candidate brain region from analysis of mutant Polg mice, and conducted single-cell omics analysis and circuit manipulation to understand the circuit dynamics of the PVT, showing that hyperexcitability of the neural circuit involving the PVT may be related to the molecular pathophysiology of bipolar disorder. Furthermore, we reconstructed the pathophysiology by creating a mouse model in which the PVT is overexcited and showed that hyperexcitability of the PVT causes a bipolar disorder-like behavioral phenotype. In addition, we created new genetically engineered mouse models of bipolar disorder, using genes identified from genomic analyses of bipolar disorder, and analyzed their behavior and examined their brain pathology. In addition, using patients-derived iPS cells, we investigated the phenotype at the cellular level.

研究分野：精神医学・神経科学

キーワード：双極性障害 統合失調症 ミトコンドリア iPS細胞

## 1. 研究開始当初の背景

二大精神疾患である双極性障害と統合失調症は、いずれもゲノムを基盤として発症し、脳画像研究で脳形態変化が報告されているにもかかわらず、その細胞レベル・神経回路レベルの病態はほとんどわかっていない。盛んに生物学的研究が行われ、様々な仮説が提案されてきたものの、単一の階層に止まり、分子、細胞、神経回路、脳という各階層が乖離したままの状態であるため、精神疾患を全体として理解するには至っていない。そのため、統合失調症のドーパミン仮説、神経発達障害などの最も有力な仮説でさえ、未だ仮説の域にとどまっており、診断・治療の研究への展開は進展せず、リチウムや抗精神病薬の効果が発見された1950年前後以来、過去50年間にわたり、診断・治療面でのイノベーションはほとんどなかったと言わざるを得ない。こうした状況から脱却し、精神科医療のイノベーションにつながるような真の原因を明らかにするためには、精神疾患を分子、細胞、神経回路から脳に至るマルチスケール現象として捉え、構成的に理解する必要がある。

これまでに申請者らは、双極性障害・統合失調症のゲノム解析研究から候補遺伝子を明らかにしてきた。さらに、家系解析から同定した原因遺伝子を元に、遺伝子改変マウスを作成し、脳病態を明らかにしてきた。また双極性障害については、候補脳部位として視床室傍核(PVT)を見出した(Kasahara et al, *Molecular Psychiatry* 2016)。また申請者らは、統合失調症および双極性障害の患者よりiPS細胞を樹立し、ニューロン：グリア分化比率の異常、興奮：抑制バランスの異常等、神経発達障害仮説を支持する神経発達早期の分化異常を見出してきた。

## 2. 研究の目的

双極性障害と統合失調症は、いずれもゲノムを基盤として発症し、脳画像研究で脳形態変化が報告されているにもかかわらず、その細胞レベル・神経回路レベルの病態はほとんどわかっていない。本研究の目的は、双極性障害と統合失調症の精神病態を分子から神経回路、行動に至る多階層で構成的に理解することである。そのため、ゲノム解析で見出された遺伝子の改変マウスに、必要に応じて環境因を加えたモデルマウスを用い、行動解析、形態学的解析から病態関連神経系を同定する。さらに、原因神経系における神経細胞の機能変化を特定し、細胞内病態を検証する。候補脳部位である視床室傍核については、シングルセル解析によりセルタイプを同定し、見出された神経回路の操作による行動変化を明らかにし、視床室傍核を巡る神経回路のモデルを作成する。また、精神疾患患者より作成したiPS細胞由来神経細胞を解析し、細胞病態の研究を進める。

## 3. 研究の方法

双極性障害と統合失調症の病態を、階層を超えて構成的に理解するため、(1)原因遺伝子による細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナリング異常の理解、(2)視床室傍核を巡る神経回路のシングルセルオミクス解析による解析、回路操作、(3)視床室傍核のマルチオミクス解析、(4)精神疾患患者のiPS細胞由来神経細胞および脳オーガノイドの解析、の研究を進める。

双極性障害・統合失調症の家系解析で見出された原因変異の遺伝子改変マウスに、必要に応じて環境因(脂肪酸欠乏食、胎生期免疫賦活など)を加えたモデルマウスを用いて、行動解析、形態学的解析から病態関連神経系を同定し、原因神経系における神経細胞の機能変化を特定し、細胞内Ca<sup>2+</sup>病態の数値モデリングを行う。既に同定されている候補脳部位である視床室傍核については、シングルセルオミクス解析により、神経連絡と遺伝子発現パターンを統合してセルタイプを同定し、同定された神経回路の操作による双極性障害様行動変化を明らかにすると共に、視床室傍核を巡る神経回路のモデルを作成し、この神経回路の異常が双極性障害を引き起こすメカニズムを明らかにする。また、視床室傍核のマルチオミクス解析により、視床室傍核の分子病態を明らかにする。

原因遺伝子が特定された精神疾患患者より作成したiPS細胞由来神経細胞および脳オーガノイドを解析し、細胞病態の研究を進める。

最終的には、原因遺伝子による細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナリング病態と神経回路病態モデルを統合して、階層を超えた精神疾患モデルを構築し、双極性障害と統合失調症の病態機序を構成的に理解する。

## 4. 研究成果

双極性障害を分子、細胞、神経回路から脳に至るマルチスケール現象として捉えるため、双極性障害のゲノム解析から同定した原因遺伝子を元に、遺伝子改変マウスを作成し、脳病態を、iPS細胞を用いて、細胞レベルの病態を明らかにした。

変異 Polg トランスジェニックマウスの解析から、候補脳部位として視床室傍核(PVT)を見出し、視床室傍核を巡る神経回路のシングルセルオミクス解析による解析、回路操作を行い、視床室傍核の回路動態の理解を進め、縫線核から視床室傍核に至る神経回路の過剰興奮性が双極性障害の分子病態に関連している可能性を示した。さらに、視床室傍核を過剰に興奮させたモデルマウスを作成し、病態を再構成することにより、視床室傍核の過剰興奮が双極性障害様の行動表現型を引き起こすことを明らかにした。

また、双極性障害のゲノム解析から同定した遺伝子として、新たに Ntrk1、ATP2A2、Fads1/2 の遺伝子改変マウスを作成し、行動を解析すると共に、脳病態を検討した。

双極性障害と遺伝性腎疾患が連鎖する家系で、この家系の双極性障害の原因として見いだされた、神経成長因子 (NGF) 受容体をコードする遺伝子 NTRK1 の変異は、機能獲得型変異と考えられたため、脳特異的なノックインマウスを作成するとともに、患者由来 iPS 細胞についても解析を行った。NGF はアセチルコリンニューロンの発生・分化に関わることが知られているため、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与したところ、尾懸垂試験において、無動時間の延長が見られた。このマウスでは、アセチルコリン神経細胞は増加していなかったが、海馬でアセチルコリンにより活性化される ERK シグナル系が亢進しており、神経細胞の突起が少ないといった所見が見られた。患者由来 iPS 細胞から作製した神経細胞でも、同様に神経突起が少ないという変化が見られた。

双極性障害や統合失調症を伴うことの多い、ダリエ病の原因遺伝子 ATP2A2 の脳特異的ヘテロノックアウトマウスの解析では、脳の小胞体がカルシウムを取り込む活性が低下しているため、神経細胞の興奮に伴って細胞内のカルシウム濃度が上がった後、下がりにくくなっていることが判明した。このマウスの行動を調べると、新しい環境に対する行動反応が亢進しているという、ドーパミンの活性が高まっていることを示唆する行動変化が見られた。そこで、マウスを新規環境に移す前後で、脳内のドーパミン量を測ったところ、確かにドーパミンの濃度が高くなっていた。これらの結果から、このマウスでは、脳で小胞体のカルシウム取り込み能が低下した結果、神経細胞の興奮に伴う細胞内カルシウム上昇が収まりにくくなったために、ドーパミンが過剰に放出されてしまい、行動変化を起こしていると考えられた。

日本人双極性障害のゲノムワイド関連研究で見いだされた FADS1/2 は、多価不飽和脂肪酸の代謝に関わる酵素をコードしている。GWAS で見出されたりスクアリンは、これらの酵素の活性低下を引き起こすことから、両遺伝子を同時に欠損したヘテロノックアウトマウスを作製した。輪回し行動を半年間にわたり記録した結果、ヘテロ KO マウスは、半日~1 日間持続する突発的な高活動(平均すると半年間に約 2.4 回)に加えて、数週間にもおよぶ低活動(メスでは平均すると半年間に約 1.3 回)といった一過性の異常行動を示した。尾懸垂試験を高活動中に行ったところ、これが躁状態である可能性が示唆された。また、低活動の期間中は睡眠覚醒リズムが乱れていた。リチウムを投与したところ、うつ状態の発症頻度が抑制された。また、DHA などを含まない合成餌を作り、そこに DHA や EPA を加えた餌をヘテロ KO マウスに与えて輪回し行動を測定したところ、DHA 投与によってうつ状態の発症頻度が抑制された。FADS1/2 が多価不飽和脂肪酸の代謝に関わっているため、双極性障害様の行動を示したヘテロ KO マウスの血漿と脳内でどのような脂質に変化があったのかを調べた。採取した脳と血漿からそれぞれ脂質を抽出し、LC-MS/MS を用いて複数の脂質分子種を詳細に調べたところ、血漿に比べ脳内の脂質は変動が小さかった。脳内の脂質をより詳細に解析した結果、いくつかの脂肪酸や脂質クラスで有意な変動が見られた。

また、患者 iPS 細胞を用いて、細胞レベルの表現型について検討を進めた。統合失調感情障害双極型または統合失調症に関して不一致な一卵性双生児 3 組から樹立した iPS 細胞を用いて、脳オルガノイドや神経前駆細胞を作製し、患者と健常者の脳発達期における違いを調べた。遺伝子発現解析および形態解析の結果、患者(罹患双生児)由来の脳オルガノイドでは、健常双生児と比較して、抑制性神経細胞(GABA 作動性神経細胞)への分化亢進が認められた。その背景として、Wnt シグナルの機能低下が示唆された。患者由来脳オルガノイドの分化誘導初期にリチウムにより Wnt シグナル経路を活性化させると、健常双生児との間で抑制性神経細胞への分化能に差は認められなくなった。このことから、患者の脳発達過程では初期の Wnt シグナル経路の機能低下により、神経前駆細胞の運命付けが変化すると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Yamamoto Hirona, Lee-Okada Hyeon-Cheol, Ikeda Masashi, Nakamura Takumi, Saito Takeo, Takata Atsushi, Yokomizo Takehiko, Iwata Nakao, Kato Tadafumi, Kasahara Takaoki	4. 巻 -
2. 論文標題 GWAS-identified bipolar disorder risk allele in the FADS1/2 gene region links mood episodes and unsaturated fatty acid metabolism in mutant mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular 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/s41380-023-01988-2	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 Nakajima Kazuo, Ishiwata Mizuho, Weitemier Adam Z, Shoji Hirotaka, Monai Hiromu, Miyamoto Hiroyuki, Yamakawa Kazuhiro, Miyakawa Tsuyoshi, McHugh Thomas J, Kato Tadafumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2, endoplasmic reticulum Ca2+ pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyper-dopaminergic state	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1762 ~ 1772
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/hmg/ddab137	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 Sugawara Hiroko, Bundo Miki, Kasahara Takaoki, Nakachi Yutaka, Ueda Junko, Kubota-Sakashita Mie, Iwamoto Kazuya, Kato Tadafumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Cell-type-specific DNA methylation analysis of the frontal cortices of mutant Polg1 transgenic mice with neuronal accumulation of deleted mitochondrial DNA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13041-021-00894-4	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 Nishioka M, Takayama J, Sakai N, Kazuno A, Ishiwata M, Ueda J, Hayama T, Fujii K, Someya T, Kuriyama S, Tamiya G, Takata A, Kato T	4. 巻 -
2. 論文標題 Deep exome sequencing identifies enrichment of deleterious mosaic variants in neurodevelopmental disorder genes and mitochondrial tRNA regions in bipolar disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular 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） 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 Watanabe Risa, Nakachi Yutaka, Matsubara Hikari, Ueda Junko, Ishii Takao, Ukai Wataru, Hashimoto Eri, Kasai Kiyoto, Simizu Siro, Kato Tadafumi, Bundo Miki, Iwamoto Kazuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of epigenetically active L1 promoters in the human brain and their relationship with psychiatric disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	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) 10.1016/j.neures.2023.05.001	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 Nishioka M, Kazuno A, Nakamura T, Sakai N, Hayama T, Fujii K, Matsuo K, Komori A, Ishiwata M, Watanabe Y, Oka T, Matoba N, Kataoka M, Alkanaq AN, Hamanaka K, Tsuboi T, Sengoku T, Ogata K, Iwata N, Ikeda M, Matsumoto N, Kato T, Takata A	4. 巻 12
2. 論文標題 Systematic analysis of exonic germline and postzygotic de novo mutations in bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23453-w	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 Nakajima Kazuo, Ishiwata Mizuho, Weitemier Adam Z, Shoji Hirotaka, Monai Hiromu, Miyamoto Hiroyuki, Yamakawa Kazuhiro, Miyakawa Tsuyoshi, McHugh Thomas J, Kato Tadafumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Brain-specific heterozygous loss-of-function of ATP2A2, endoplasmic reticulum Ca2+ pump responsible for Darier's disease, causes behavioral abnormalities and a hyper-dopaminergic state	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1762 ~ 1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab137	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 Bundo Miki, Ueda Junko, Nakachi Yutaka, Kasai Kiyoto, Kato Tadafumi, Iwamoto Kazuya	4. 巻 26
2. 論文標題 Decreased DNA methylation at promoters and gene-specific neuronal hypermethylation in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 3407 ~ 3418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01079-0	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 Nakamura Takumi, Nakajima Kazuo, Kobayashi Yuki, Itohara Shigeyoshi, Kasahara Takaoki, Tsuboi Takashi, Kato Tadafumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Functional and behavioral effects of <i>de novo</i> mutations in calcium-related genes in patients with bipolar disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1851 ~ 1862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab152	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 Bagge Emilie Kristine, Fujimori-Tonou Noriko, Kubota-Sakashita Mie, Kasahara Takaoki, Kato Tadafumi	4. 巻 18
2. 論文標題 Unbiased PCR-free spatio-temporal mapping of the mtDNA mutation spectrum reveals brain region-specific responses to replication instability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Biology	6. 最初と最後の頁 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12915-020-00890-5	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 Ikegame Tempei, Hidaka Yosuke, Nakachi Yutaka, Murata Yui, Watanabe Risa, Sugawara Hiroko, Asai Tatsuro, Kiyota Emi, Saito Takeo, Ikeda Masashi, Sasaki Tsukasa, Hashimoto Mamoru, Ishikawa Tomohisa, Takebayashi Minoru, Iwata Nakao, Kakiuchi Chihiro, Kato Tadafumi, Kasai Kiyoto, Bundo Miki, Iwamoto Kazuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification and functional characterization of the extremely long allele of the serotonin transporter-linked polymorphic region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01242-9	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 Nakajima Kazuo, Miranda Alannah, Craig David W., Shekhtman Tatyana, Knoch Stanislav, Bleyer Anthony, Szelinger Szabolcs, Kato Tadafumi, Kelsoe John R.	4. 巻 10
2. 論文標題 Ntrk1 mutation co-segregating with bipolar disorder and inherited kidney disease in a multiplex family causes defects in neuronal growth and depression-like behavior in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-01087-8	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 Ikegame T, Bundo M, Okada N, Murata Y, Koike S, Sugawara H, Saito T, Ikeda M, Owada K, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Natsubori T, Iwashiro N, Asai T, Yoshikawa A, Nishimura F, Kawamura Y, Ishigooka J, Kakiuchi C, Sasaki T, Abe O, Hashimoto R, Iwata N, Yamasue H, Kato T, Kasai K, Iwamoto K	4. 巻 46
2. 論文標題 Promoter Activity-Based Case-Control Association Study on SLC6A4 Highlighting Hypermethylation and Altered Amygdala Volume in Male Patients With Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1577 ~ 1586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa075	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 Sawada Tomoyo, Chater Thomas E., Sasagawa Yohei, Yoshimura Mika, Fujimori-Tonou Noriko, Tanaka Kaori, Benjamin Kynon J. M., Paquola Apu? C. M., Erwin Jennifer A., Goda Yukiko, Nikaido Itoshi, Kato Tadafumi	4. 巻 25
2. 論文標題 Developmental excitation-inhibition imbalance underlying psychoses revealed by single-cell analyses of discordant twins-derived cerebral organoids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 2695 ~ 2711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-0844-z	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 Kuroki Ryota, Murata Yui, Fuke Satoshi, Nakachi Yutaka, Nakashima Jun, Kujoth Gregory C., Prolla Tomas A., Bundo Miki, Kato Tadafumi, Iwamoto Kazuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Establishment of Quantitative PCR Assays for Active Long Interspersed Nuclear Element-1 Subfamilies in Mice and Applications to the Analysis of Aging-Associated Retrotransposition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Genetics	6. 最初と最後の頁 519206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2020.519206	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 Esaki Kayoko, Balan Shabeesh, Iwayama Yoshimi, Shimamoto-Mitsuyama Chie, Hirabayashi Yoshio, Dean Brian, Yoshikawa Takeo	4. 巻 46
2. 論文標題 Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1172 ~ 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa052	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 Kato TM, Fujimori-Tonou N, Mizukami H, Ozawa K, Fujisawa S, Kato T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Presynaptic dysregulation of the paraventricular thalamic nucleus causes depression-like behavior.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-52984-y.	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 Kato T	4. 巻 73
2. 論文標題 Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 526-540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12852.	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0件

〔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
研究分担者	石川 充  (Ishikawa Mitsuru)  (10613995)	慶應義塾大学・医学部 (信濃町)・特任講師    (32612)	
研究分担者	吉川 武男  (Yoshikawa Takeo)  (30249958)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー    (82401)	

#### 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			
米国	University of California San Diego	Lieber Institute for Brain Development,	University of Southern California	他2機関