

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2017～2019
課題番号：17H03989
研究課題名(和文) 全脳イメージング法による精神疾患の病態と治療機序の新たな薬理学的研究法の確立

研究課題名(英文) A novel whole-brain imaging analysis for the pathogenesis and therapeutic mechanisms of psychiatric disorders

研究代表者
橋本 均 (Hashimoto, Hitoshi)
大阪大学・薬学研究科・教授

研究者番号：30240849
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患は、脳の機能統合の障害・破綻からなる病態であるが、その理解と治療機序には未だ不明な点が多い。特にこれまで実施されてきた仮説に基づく特定の脳部位の解析だけでは、精神疾患の解明には不十分であり、すべての脳細胞を観察しデータ駆動型に解析することが求められている。そこで本課題では、種々の精神疾患モデルマウスや薬物投与後の全脳活動マッピングを行い、それらを仮説フリーに解析し、病態機序や治療薬機作の一端を明らかにした。本成果により、今回用いた解析手法が新たな薬理学的研究法として有用であり、精神疾患研究の推進に貢献することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の成果は、病態に伴う全脳活動の捕捉に加え、既存薬がそれをどのように変化させて治療効果を発揮するのか、さらには新規候補薬による変化パターンを解析し、それらの結果を行動薬理学にも結び付けることによって、有効性や治療効果の機序を解明するものである。高用量による有害作用の機序についても同様に解析できる。動物モデル等を用いた精神疾患の前臨床研究が、新規候補薬のヒト疾患での有効性と有害作用を必ずしも十分に予測できない、“lost-in-translation”の克服に本研究成果が貢献し、社会的急務の中核創薬が加速することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The pathogenesis and therapeutic mechanisms of psychiatric disorders remain unclear. To solve these problems, it is needed to develop a new pharmacological research strategy, which is a data-driven whole-brain analysis for psychiatric disorders. Here, we unbiasedly analyzed whole-brain activation maps in various mouse models of psychiatric disorders and in drug-treated mice, and revealed new insights into pathological mechanisms in psychiatric disorders and action mechanisms of therapeutic drugs. These results show that our strategy used in this study is a useful pipeline for research on psychiatric disorders.

研究分野：神経薬理学

キーワード：精神疾患 全脳イメージング 全脳活動地図 仮説フリー

1. 研究開始当初の背景

統合失調症、躁・うつ病、不安障害などの精神疾患は、障害調整生命年(病的状態や早死で失われる年数)が全疾患中 19%と最大を占め(WHO)、日本での生涯有病率は 24%に達し、本人や家族の負担に加え、総社会負荷が甚大であるのが現状である。しかし既存薬の治療貢献度は限定的で、治療抵抗性症例が多いにも関わらず、新規機序の創薬が長年にわたり成功していない。その理由として、動物モデル等を用いた前臨床研究が、新規候補薬のヒト疾患での有効性と有害作用を十分に予測できない”lost-in-translation”の問題があると考えられている。

脳は、機能が高度に局在・分化し、可塑性にも富む組織であり、精神疾患は、その機能統合の障害・破綻からなる病態であると考えられる。したがって、その理解と治療機序を解明するためには、仮説に基づく特定の限られた部位の解析では不十分であり、仮説を設けず、広範な脳領域の神経等の振舞いをバイアス無しに捉え、それらを定量的に比較解析する研究が必要である。一方、エピジェネティクス/非メンデル遺伝、体細胞変異(非生殖系幹細胞の突然変異やトランスポゾンの転移等)、神経興奮・抑制不均衡等、予想される原因による脳細胞の機能変調は、個々の脳細胞のレベルで起こるものである。しかしながら、脳の生組織に直接アクセスできないヒトにおいて、細胞レベルの探索的研究を実施することは技術的に不可能である。

2. 研究の目的

そこで本課題では、抗精神病薬など代表的な既存薬および有望で社会的に重要な候補薬を選び、疾患モデルと正常対照マウスにおける全脳活動マッピングを行い、活動パターン解析に基づき、病態機序と治療薬機作を明らかにする。特に神経活動パターンを仮説フリーでアンバイアスに解析する方法を構築し、新しい薬理学的研究法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

全脳活動マッピングには、活性化した神経細胞において蛍光蛋白質を発現する 7~13 週齢の C57BL/6J を遺伝的背景とする雄性 Arc-dVenus マウス (Eguchi et al, NeuroImage, 2009)、または、B6.Cg-Tg(FOS-tTA, FOS-EGFP*)1Mmay/J mice (Fos-EGFP マウス, JAX. #018306) を使用した。飼育条件は室温 22 ± 1 、照明 12 時間 (点灯午前 8 時から 20 時)とし、餌と水を自由に摂取させた。なお、動物の飼育、実験等はすべて大阪大学動物実験規定を遵守し、大阪大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

発達障害の病態機序を明らかにするため、3q29 欠失症候群モデルマウス (Baba et al, Neuropsychopharmacology, 2019)、ヒト *de novo* 変異 POGZ^{Q1038R} ヘテロノックインマウス (Matsumura et al, Nat Commun, 2020)、胎仔期バルプロ酸暴露 (VPA) マウス (Hara et al, Horm Behav, 2017) を用いた。Arc-dVenus マウスを用いて、これらの疾患モデルマウスを作成し、社会性相互作用試験後の脳を、高精細高速全脳イメージング装置 FAST (Seiriki et al, Neuron, 2017; Nat Protoc, 2019) を用いて全脳イメージングした。

治療薬機作を明らかにするため、ドパミン D1 受容体および D2 受容体の遮断薬、またはクロザピンを Fos-EGFP マウスに投与し、2~3 時間後の脳をイメージングした。

4. 研究成果

(1) 3q29 ヘテロ欠損マウスの全脳活動マッピング

3q29 ヘテロ欠損マウスの表現型を解析したところ、3q29 欠失症候群患者にみられること

がある低体重や脳重量の低下がみられた。次に、行動解析を実施した結果、社会性行動の低下、反復行動の増加などの発達障害にみられる異常が認められた。そこで 3q29 ヘテロ欠損マウスの病態解明のため、Arc-dVenus/3q29 ヘテロ欠損マウスの社会的相互作用試験時の全脳活動マッピングを実施した。その結果、同腹対照マウスと比べて、3q29 ヘテロ欠損マウスの聴覚野において、dVenus 陽性細胞数が有意に増加することを見出した。その他の大脳皮質では、3q29 ヘテロ欠損マウスの dVenus 陽性細胞は、わずかに増加していたものの有意な差はみられなかった。

(2) POGZ^{Q1038R} ヘテロノックインマウスの全脳活動マッピング

神経発達障害患者から同定された *de novo* 変異が最も多い遺伝子の 1 つである POGZ の *de novo* 変異の機能を明らかにするため、発達障害患者由来のヒト POGZ の *de novo*Q1042R 変異に相当するマウス Q1038R 変異を導入した POGZ^{Q1038R} マウスの表現型解析を行った。その結果、社会性行動の低下、反復行動の増加などの自閉スペクトラム症 (ASD) 様行動異常が認められた。そこで POGZ^{WT/Q1038R} マウスの病態解明のため、Arc-dVenus/POGZ^{WT/Q1038R} マウスを作成し、社会的相互作用試験時の全脳活動マッピングを実施した。Arc-dVenus/POGZ^{WT/Q1038R} マウスと対照マウスの各脳領域の dVenus 陽性細胞数を用いた主成分分析から、両群を分ける成分に最も寄与する脳領域として、前帯状回皮質を見出した。さらに詳細に解析を行ったところ、Arc-dVenus/POGZ^{WT/Q1038R} マウスの前帯状回皮質では、dVenus 陽性細胞が増加しており、電気生理学的な解析によって興奮性が増加していることを明らかにした。

(3) 胎仔期 VPA 暴露マウスの全脳活動マッピング

Arc-dVenus マウスを用いて、後天的な ASD モデルとして汎用される胎仔期 VPA 暴露マウスを作成し、社会性行動の際の全脳活動マッピングを実施した。その結果、VPA 暴露脳の dVenus 陽性細胞数は、体性感覚皮質、梨状皮質、海馬において有意な増加がみられ、その他の大脳皮質でも増加傾向にあった。機能的ネットワークを明らかにするため、dVenus 陽性細胞数から各脳領域間の相関係数を計算した。すべての脳領域の相関係数の平均で表される脳全体の機能的結合の強度は、VPA 暴露マウスは、対照群と比較して有意に低下していた。この結果は、fMRI 研究により報告されている ASD 患者の脳全体の機能的結合の減弱と一致するものと考えられる。そこで次に、社会性行動時に重要な役割を担う脳領域 (ハブ脳領域) の変化を調べた。各脳領域の特徴量として Maximum Neighborhood Component (MNC) と Edge Percolated Component (EPC) の 2 つの指標を計算し、その値に従って順位付けを行った。MNC は、直接結合している脳領域との関係において、どの程度中心的な役割を果たすのかを示し、EPC は、ネットワーク全体に対してどの程度中心的な役割を果たすのかを示す指標である。対照群において、MNC、EPC に共通して上位 30% 以上に位置し、ASD モデルマウスによって著しく順位が下がった領域は、前辺縁皮質、下辺縁皮質、眼窩前頭皮質および梨状皮質であった。これらのうち、前辺縁皮質、下辺縁皮質、眼窩前頭皮質は、前頭前皮質の一部であることから、ASD モデルマウスの社会的な行動異常には、とくに前頭前皮質の機能的結合のハブ性の低下が関わる可能性が示された。

(4) ドパミン受容体遮断薬投与脳の全脳活動マッピング

ドパミンは、情動や運動機能を調節する神経伝達物質であり、そのシグナルの破綻は統合失調症や運動障害の発現に繋がる。定型抗精神病薬は、ドパミン D2 受容体を遮断し、高用

量になると運動機能障害（錐体外路障害）を引き起こす。また、ドパミン D1 受容体遮断によっても運動機能障害（カタレプシー）が現れる。そこで Fos-EGFP マウスに、運動機能障害を発現する用量のドパミン D1 遮断薬 SCH39166（0.1 mg/kg）および D2 遮断薬 raclopride（1 mg/kg）を投与し、全脳活動マッピングを行った。その結果、vehicle 群に比べ、SCH39166 群において運動皮質、感覚皮質および尾状核被殻の EGFP 陽性細胞数が、raclopride 群において運動皮質、感覚皮質、尾状核被殻および海馬の EGFP 陽性細胞数が有意に増加していた。運動機能障害の発現に関連する神経核を仮説フリーに同定するため、サポートベクターマシンのによる判別分析を行った結果、SCH39166 または raclopride 群と vehicle 群の判別に、眼窩前頭皮質、尾状核被殻、側坐核が共通して寄与することが明らかになった。

（5）クロザピン投与脳の全脳活動マッピング

治療抵抗性統合失調症治療薬クロザピンが標的とする複数種の受容体はいずれも脳の広範な領域に分布するため、薬効に関わる脳領域や、その投射先など神経回路レベルの機作は現在でも不明な点が多く残されている。そこで、クロザピンにより活動変化する脳領域や、クロザピンに反応する細胞が形成する神経回路を明らかにするため、全脳活動マッピングを行った。その結果、クロザピンにより、運動皮質、体性感覚皮質、海馬において有意な活動亢進が認められ、内側前頭前皮質を含む多数の脳領域においても活動亢進の傾向がみられた。

以上より、全脳活動マッピングと仮説フリーでアンバイアスな解析を通じてマウスの行動の発現と制御に関わる脳神経活動の変化の一端を捉えることができた。本課題で用いた方法論は、脳疾患の研究や薬理学的研究の発展に有用となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Shintani Yusuke, Hayata-Takano Atsuko, Moriguchi Keita, Nakazawa Takanobu, Ago Yukio, Kasai Atsushi, Seiriki Kaoru, Shintani Norihito, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 13
2. 論文標題 -Arrestin1 and 2 differentially regulate PACAP-induced PAC1 receptor signaling and trafficking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0196946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196946	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 Kawase Haruki, Ago Yukio, Naito Megumi, Higuchi Momoko, Hara Yuta, Hasebe Shigeru, Tsukada Shinji, Kasai Atsushi, Nakazawa Takanobu, Mishina Tadashi, Kouji Hiroyuki, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 176
2. 論文標題 mS-11, a mimetic of the mSin3-binding helix in NRSF, ameliorates social interaction deficits in a prenatal valproic acid-induced autism mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2018.11.003	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 Hayata-Takano Atsuko, Kamo Toshihiko, Kijima Harui, Seiriki Kaoru, Ogata Katsuya, Ago Yukio, Nakazawa Takanobu, Shintani Yusuke, Higashino Kosuke, Nagayasu Kazuki, Shintani Norihito, Kasai Atsushi, Waschek James A., Hashimoto Hitoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Modulates Dendritic Spine Maturation and Morphogenesis via MicroRNA-132 Upregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4208 ~ 4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2468-18.2019	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 Seiriki K, Kasai A, Hashimoto T, Schulze W, Niu M, Yamaguchi S, Nakazawa T, Inoue KI, Uezono S, Takada M, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Waschek JA, Ago Y, Tanaka KF, Hayata-Takano A, Nagayasu K, Shintani N, Hashimoto R, Kunii Y, Hino M, Matsumoto J, Yabe H, Nagai T, Fujita K, Matsuda T, Takuma K, Baba A, Hashimoto H.	4. 巻 94
2. 論文標題 High-Speed and Scalable Whole-Brain Imaging in Rodents and Primates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1085 ~ 1100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2017.05.017	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 Ago Y, Hayata-Takano A, Kawanai T, Yamauchi R, Takeuchi S, Cushman JD, Rajbhandari AK, Fanselow MS, Hashimoto H, Waschek JA.	4. 巻 145
2. 論文標題 Impaired extinction of cued fear memory and abnormal dendritic morphology in the prelimbic and infralimbic cortices in VPAC2 receptor (VIPR2)-deficient mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 222 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nlm.2017.10.010	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 Inoue N, Hirouchi T, Kasai A, Higashi S, Hiraki N, Tanaka S, Nakazawa T, Nunomura K, Lin B, Omori A, Hayata-Takano A, Kim YJ, Doi T, Baba A, Hashimoto H, Shintani N.	4. 巻 495
2. 論文標題 Unbiased compound screening with a reporter gene assay highlights the role of p13 in the cardiac cellular stress response	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1992 ~ 1997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.116	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 Inoue N, Ogura S, Kasai A, Nakazawa T, Ikeda K, Higashi S, Isotani A, Baba K, Mochizuki H, Fujimura H, Ago Y, Hayata-Takano A, Seiriki K, Shintani Y, Shintani N, Hashimoto H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Knockdown of the mitochondria localized protein p13 protects against experimental parkinsonism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e44860 ~ e44860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201744860	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 該当する

1. 著者名 Shintani Y, Hayata-Takano A, Moriguchi K, Nakazawa T, Ago Y, Kasai A, Seiriki K, Shintani N, Hashimoto H.	4. 巻 13
2. 論文標題 -Arrestin1 and 2 differentially regulate PACAP-induced PAC1 receptor signaling and trafficking	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0196946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0196946	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 Reglodi D, Jungling A, Longuespée R, Kriegsmann J, Casadonte R, Kriegsmann M, Juhasz T, Bardosi S, Tamas A, Fulop BD, Kovacs K, Nagy Z, Sparks J, Miseta A, Mazzucchelli G, Hashimoto H, Bardosi A.	4. 巻 245
2. 論文標題 Accelerated pre-senile systemic amyloidosis in PACAP knockout mice?-?a protective role of PACAP in age-related degenerative processes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 478 ~ 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/path.5100	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 Nishitani N, Nagayasu K, Asaoka N, Yamashiro M, Andoh C, Nagai Y, Kinoshita H, Kawai H, Shibui N, Liu B, Hewinson J, Shirakawa H, Nakagawa T, Hashimoto H, Kasparov S, Kaneko S.	4. 巻 44
2. 論文標題 Manipulation of dorsal raphe serotonergic neurons modulates active coping to inescapable stress and anxiety-related behaviors in mice and rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 721 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-018-0254-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 該当する

1. 著者名 Kawase H, Ago Y, Naito M, Higuchi M, Hara Y, Hasebe S, Tsukada S, Kasai A, Nakazawa T, Mishina T, Kouji H, Takuma K, Hashimoto H.	4. 巻 176
2. 論文標題 mS-11, a mimetic of the mSin3-binding helix in NRSF, ameliorates social interaction deficits in a prenatal valproic acid-induced autism mouse model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2018.11.003	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 Ivic I, Balasko M, Fulop BD, Hashimoto H, Toth G, Tamas A, Juhasz T, Koller A, Reglodi D, Solymár M.	4. 巻 14
2. 論文標題 VPAC1 receptors play a dominant role in PACAP-induced vasorelaxation in female mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0211433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211433	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 Li J, Hashimoto H, Meltzer HY.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association of Serotonin2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2019.00058	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 Hayata-Takano A, Kamo T, Kijima H, Seiriki K, Ogata K, Ago Y, Nakazawa T, Shintani Y, Higashino K, Nagayasu K, Shintani N, Kasai A, Waschek JA, Hashimoto H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide modulates dendritic spine maturation and morphogenesis via microRNA-132 upregulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4208 ~ 4220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2468-18.2019	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 Seiriki Kaoru, Kasai Atsushi, Nakazawa Takanobu, Niu Misaki, Naka Yuichiro, Tanuma Masato, Igarashi Hisato, Yamaura Kosei, Hayata-Takano Atsuko, Ago Yukio, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Whole-brain block-face serial microscopy tomography at subcellular resolution using FAST	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 1509 ~ 1529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-019-0148-4	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 Baba Masayuki et al	4. 巻 44
2. 論文標題 Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 2125 ~ 2135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-019-0441-5	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 Nakazawa Takanobu, Hashimoto Ryota, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 140
2. 論文標題 Modeling of psychiatric disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 321 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.002	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 Ago Yukio, Tanabe Wataru, Higuchi Momoko, Tsukada Shinji, Tanaka Tatsunori, Yamaguchi Takumi, Igarashi Hisato, Yokoyama Rei, Seiriki Kaoru, Kasai Atsushi, Nakazawa Takanobu, Nakagawa Shinsaku, Hashimoto Kenji, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 (R)-Ketamine Induces a Greater Increase in Prefrontal 5-HT Release Than (S)-Ketamine and Ketamine Metabolites via an AMPA Receptor-Independent Mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 665 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ijnp/pyz041	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 Matsumura Kensuke, Baba Masayuki, Nagayasu Kazuki, Yamamoto Kana, Kondo Momoka, Kitagawa Kohei, Takemoto Tomoya, Seiriki Kaoru, Kasai Atsushi, Ago Yukio, Hayata-Takano Atsuko, Shintani Norihito, Kuriu Toshihiko, Iguchi Tokuichi, Sato Makoto, Takuma Kazuhiro, Hashimoto Ryota, Hashimoto Hitoshi, Nakazawa Takanobu	4. 巻 519
2. 論文標題 Autism-associated protein kinase D2 regulates embryonic cortical neuron development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 626 ~ 632
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.09.048	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 Yokoyama Rei, Higuchi Momoko, Tanabe Wataru, Tsukada Shinji, Naito Megumi, Yamaguchi Takumi, Chen Lu, Kasai Atsushi, Seiriki Kaoru, Nakazawa Takanobu, Nakagawa Shinsaku, Hashimoto Kenji, Hashimoto Hitoshi, Ago Yukio	4. 巻 191
2. 論文標題 (S)-norketamine and (2S,6S)-hydroxynorketamine exert potent antidepressant-like effects in a chronic corticosterone-induced mouse model of depression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172876 ~ 172876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2020.172876	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 Matsumura Kensuke et al	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenic POGZ mutation causes impaired cortical development and reversible autism-like phenotypes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-14697-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 -

1. 著者名 Tanuma Masato, Kasai Atsushi, Bando Kazuki, Kotoku Naoyuki, Harada Kazuo, Minoshima Masafumi, Higashino Kosuke, Kimishima Atsushi, Arai Masayoshi, Ago Yukio, Seiriki Kaoru, Kikuchi Kazuya, Kawata Satoshi, Fujita Katsumasa, Hashimoto Hitoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e133348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.133348	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 Takeuchi Shuto, Kawanai Takuya, Yamauchi Ryosuke, Chen Lu, Miyaoka Tatsunori, Yamada Mei, Asano Satoshi, Hayata-Takano Atsuko, Nakazawa Takanobu, Yano Koji, Horiguchi Naotaka, Nakagawa Shinsaku, Takuma Kazuhiro, Waschek James A., Hashimoto Hitoshi, Ago Yukio	4. 巻 14
2. 論文標題 Activation of the VPAC2 Receptor Impairs Axon Outgrowth and Decreases Dendritic Arborization in Mouse Cortical Neurons by a PKA-Dependent Mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00521	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 Kawaguchi Chihiro et al	4. 巻 3
2. 論文標題 Lipocalin-type prostaglandin D synthase regulates light-induced phase advance of the central circadian rhythm in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01281-w	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 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 16件）

1. 発表者名 Kaoru Seiriki, Atsushi Kasai, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Whole-brain analysis of the NMDA receptor antagonist-induced neuronal activation in mice using high-speed and high-resolution imaging system FAST (block-face serial microscopy tomography)
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia, Advances in Optical Imaging of Living Cells & Organisms: Focus on the Brain (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中澤敬信、橋本亮太、田熊一敬、橋本均
2. 発表標題 iPS細胞関連技術とヒト型疾患モデルマウスを用いた精神疾患の分子病態解析
3. 学会等名 第48回日本神経精神薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 高精細全脳イメージングによる精神・神経疾患の分子病態研究
3. 学会等名 新潟脳神経研究会特別例会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ago Y, Hayata-Takano A, Rajbhandari A, Fanselow M, Hashimoto H, Waschek JA
2. 発表標題 MODELING VIPR2 LINKAGES TO SCHIZOPHRENIA IN MICE
3. 学会等名 13th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kasai A, Seiriki K, Hashimoto T, Niu M, Yamaguchi S, Naka Y, Igarashi H, Tanuma M, Nakazawa T, Inoue KI, Takada M, Fujita K, Hashimoto H
2. 発表標題 FAST, High-speed serial-sectioning imaging for whole brain analysis with high scalability
3. 学会等名 47th annual meeting of Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ago Y, Higuchi M, Tanabe W, Seiriki K, Igarashi H, Kasai A, Hashimoto K, Hashimoto H
2. 発表標題 Comparative effects of ketamine isomers, R-ketamine and S-ketamine, in mouse models of depression
3. 学会等名 47th annual meeting of Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seiriki K, Kasai A, Kuwaki T, Niu M, Naka Y, Igarashi H, Nakazawa T, Yamaguchi S, Ago Y, Hashimoto H
2. 発表標題 Whole-brain mapping analysis of the NMDAR antagonist-induced neuronal activity.
3. 学会等名 47th annual meeting of Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中澤敬信、田熊一敞、橋本亮太、橋本均
2. 発表標題 自閉スペクトラム症に高頻度に認めるPOGZ遺伝子座の患者特異的de novo変異の表現型解析
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hayata-Takano A., Kijima H., Kamo T., Shintani Y., Ago Y., Seiriki K., Nakazawa T., Shintani N., Hashimoto H.
2. 発表標題 Involvement of miR-132 in PACAP-dependent morphological changes of dendritic spines
3. 学会等名 CINP2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H. Igarashi, A. Kasai, M. Niu, K. Seiriki, T. Kuwaki, M. Tanuma, S. Yamaguchi, T. Nakazawa, H.Hashimoto
2. 発表標題 Whole-brain mapping of neuronal activity in mice after social defeat stress
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M.Baba, K. Matsumura, T. Nakazawa, K. Nagayasu, A. Kasai, K. Takuma, H. Hashimoto
2. 発表標題 Protein kinase D2 (PRKD2) regulates embryonic neural development
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matsumura K., Nakazawa T., Okada S., Nagayasu K., Miura H., Kasai A., Takuma K., Yamamori H., Yasuda Y., Hashimoto R., Hashimoto H.
2. 発表標題 The de novo Q1042R POGZ mutation in sporadic ASD disrupts the neuronal differentiation
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shintani Y., Hayata-Takano A., Moriguchi K., Encho N., Hashimoto H
2. 発表標題 An interaction between PAC1 receptor and serotonin 2A receptor involved in receptor trafficking and signal transduction
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shintani N, Inoue N, Ogura S, Morota Y, Hashimoto H
2. 発表標題 Reduction of the mitochondria-localized protein p13 protects against experi-
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shintani Y., Hayata-Takano A., Moriguchi K., Hashimoto H
2. 発表標題 PACAP-provoked PAC1 receptor signaling and internalization through two isoform of -arrestins dependent mechanisms
3. 学会等名 International GPCR Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T, Hashimoto H
2. 発表標題 Whole-brain analysis of the NMDA receptor antagonist-induced neuronal activation in mice using high-speed and high-resolution imaging system FAST (block-face serial microscopy tomography)
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting, Advances in Optical Imaging of Living Cells & Organisms: Focus on the Brain 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hashimoto H, Seiriki K, Kasai A, Nakazawa T
2. 発表標題 High-speed and high-resolution whole-brain imaging system FAST (block-face-erial-microscopy tomography)
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia meeting, Advances in Optical Imaging of Living Cells & Organisms: Focus on the Brain 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本均、笠井淳司、勢力薫、中澤敬信
2. 発表標題 高速・高拡張性全脳イメージングシステムFAST:アンバイアスで仮説フリーに脳内のシンギュラリティを検出する手法へ
3. 学会等名 第56回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kasai A, Niu M, Seiriki K, Igarashi H, Tanuma M, Kuwaki T, Nagayasu K, Yamaguchi S, Nakazawa T, Yamanaka A, Hashimoto H
2. 発表標題 Claustrium is involved in stress-induced anxiety-like behaviors
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Molecular mechanisms of neuronal connectivity) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ago Y, Tanabe W, Higuchi M, Tsukada S, Hashimoto K, Hashimoto H
2. 発表標題 (R)-ketamine, (S)-ketamine and their metabolites affect fiddereentially in vivo monoamine release in the prefrontal cortex of mice: Different involvement of AMPA receptors
3. 学会等名 the 57th annual meeting of ACNP (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本均
2. 発表標題 脳疾患の病態解析と創薬へ向けたアンバイアス全脳イメージング
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吾郷由希夫, 早田敦子, 橋本均	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本薬理学雑誌 151(6): 249-253, 2018	5. 総ページ数 5
3. 書名 精神疾患におけるVPAC2受容体の病態生理学的役割	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院薬学研究科神経薬理学分野ホームページ http://molpharm.umin.jp/
--

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
連携研究者	中澤 敬信 (Nakazawa Takanobu) (00447335)	東京農業大学・生命科学部・教授 (32658)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	吾郷 由希夫 (Ago Yukio) (50403027)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	

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