

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390280

研究課題名(和文) グルタミン酸伝達調節による難治性抑うつ状態の治療法開発に関する研究

研究課題名(英文) Investigation of development of new treatment for refractory depression by modification of glutamate neurotransmission

研究代表者

西川 徹(Nishikawa, Toru)

東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00198441

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)：NMDA型グルタミン酸受容体遮断薬のケタミンが、難治性抑鬱状態を速効的に改善することに着目し、新規抗うつ薬の手がかりを得るため、NMDA受容体の内在性コアゴニストであるD-セリンのシグナル調節の分子細胞機構を解析した。D-セリン合成酵素のセリンラセマーゼ、細胞内外のD-セリン濃度に影響するDsm-1、亜鉛イオン等が、本受容体に直接作用する細胞外D-セリン又はグルタミン酸の濃度調節に関与することがわかり、NMDA受容体機能抑制性抗うつ薬の開発標的の可能性が示唆された。また、本受容体GRIN2Bサブユニットの遮断薬で既認可薬のイフェンプロディールの難治性抑鬱状態に対する、臨床投与試験を開始した。

研究成果の概要(英文)：On the basis of NMDA receptor blocking action of ketamine that has been reported to show fast-ameliorating effects on refractory depression, the molecular and cellular mechanisms underlying signaling of a NMDA receptor co-agonist, D-serine, have been investigated to obtain a clue for a novel antidepressant. It is indicated that D-serine synthesizing enzyme, serine racemase, Dsm-1 protein which modifies the tissue and extracellular contents of D-serine and zinc ion may modify the extracellular concentrations of D-serine and/or glutamate that acts on the NMDA receptor. Therefore, the three or related molecules could be candidate targets for development of a novel antidepressant that possesses an inhibitory influence on the NMDA receptor. An open-labeled clinical trial of ifenprodil, a NMDA receptor subunit antagonist (GRIN2B), has been initiated.

研究分野：精神医学、分子神経生物学、神経精神薬理学

 キーワード：グルタミン酸伝達 NMDA受容体 D-セリン 難治性抑うつ状態 NMDA受容体グリシン調節部位 内側  
前頭葉皮質 キラルアミノ酸分析 In vivo ダイアリシス

### 1. 研究開始当初の背景

抗うつ薬や抑うつ状態を引き起こす薬物の作用から、抑うつ状態にはセロトニン・ノルアドレナリンを中心とするモノアミン系伝達機構の病態が関与すると考えられている。しかし、抑うつ状態は、しばしば、モノアミン系を標的とする現在の抗うつ薬では十分改善せず、双極性障害の場合は躁転、病相期の急速交代化等のために抗うつ薬の投与が難しいことから、遷延化、自殺行動等の重大な結果に至ることも多い。また、既存の抗うつ薬の効果発現には数週間かかるという遅効性の問題もある。したがって、奏功機序の異なる新たな治療薬の開発の必要がある。この課題の解決は、患者の社会復帰を促すだけでなく、1998年以來3万人を越える状態が続く自殺の予防にも繋がり、社会的な重要性も極めて高いといえる(自殺者数は本研究開始後3万人を越えなくなり減少を続けているものの2万4千人以上で依然として多い)。

このため研究代表者は、(1) NMDA型グルタミン酸受容体(NMDA受容体)遮断薬のケタミンの一回投与による、難治性うつ病の、急速で持続的な改善が報告されている、(2)グルタミン酸結合部位、GRIN2Bサブユニットやイオンチャンネルに作用するNMDA受容体遮断薬は、動物の抑うつ状態のモデルである強制水泳テストにおける行動変化を改善することから、抗うつ効果をもつことが示唆されている、(3)難治性の双極性障害や抑うつ状態を改善することが知られているラモトリギン(Lamotrigine)にはグルタミン酸放出抑制作用がある、(4)NMDA受容体機能促進剤は動物モデルにおける抗うつ薬の効果を低下させる、(5)NMDA受容体遺伝子や、その内在性コアゴニストのD-セリンの代謝に影響する遺伝子と気分障害との相関が発表されている、等の点にもとづいて、NMDA受容体を含むグルタミン酸伝達系の異常と、難治性の抑うつ状態の関連を検討することにより、従来の薬物より優れた治療効果をもち、欠点であった遅効性も克服できる新たな抗うつ薬開発のための、分子標的を見いだす研究を着想するに至った。

### 2. 研究の目的

抑うつ状態に対して、NMDA受容体を中心にグルタミン酸系を調節する新しい治療法を見出す目的で、動物実験を主体した基礎的研究と、NMDA受容体拮抗作用をもつ既認可薬を活用した臨床的研究を行う。

NMDA受容体の急速かつ強力な遮断は精神異常や運動異常を引き起こすことから、臨床応用を目指すには、NMDA受容体機能を「段階的で細やかに」抑制することが重要である。この点で、NMDA受容体のグリシン調節部位に作用する本受容体コアゴニスト(それ自身は神経伝達を生じさせないが神経伝達物質が生理的な受容体活性化に

必須の分子)であるD-セリンの細胞外シグナルを制御する方法が適していると考えられる。すなわち、実験動物では、グリシン調節部位の遮断薬は、NMDA受容体チャンネルやグルタミン酸調節部位の遮断薬より、軽度の行動変化をしょうじさせること、大脳皮質はじめ前脳部においては、生理的に、内在性コアゴニストとしてはグリシンよりD-セリンの方が重要であること等が知られている。研究代表者らが、内在性D-セリンの存在、脳優位でNMDA受容体様の分布、生合成・放出・受容体結合・取り込み・分解等の代謝過程を報告し、セリンラセマゼ、Asc-1をはじめ多くの関連分子が同定されてきたが、生理的な各代謝過程に特異的な分子や細胞は未確定である。

そこで、薬理学的実験、遺伝子改変動物、行動観察、D-セリンを含むアミノ酸やモノアミン類の分離定量等を用いて、細胞外のD-セリンシグナルの制御に関与する分子と、その操作による行動や抑うつ状態と関係するモノアミン系への影響を解析し、従来の抗うつ薬とは異なる作用機序をもつ抑うつ状態改善薬開発の標的を見出す。

一方、精神疾患への適用はないが、NMDA受容体のGRIN2Bサブユニット選択的拮抗作用をもち、脳血管障害後遺症に対する既認可薬で、副作用が少ないイフェンプロディールを、標準的な薬物療法が奏功しない難治性うつ状態(うつ病、双極性障害の双方)の患者に投与するオープンラベル臨床試験を実施する。計画当初は、メマンチンの試験も考慮していたが、NMDA受容体への選択性が低く、全体として見込まれるエントリー患者も少ないことから、イフェンプロディールのみでの試験に変更した。

### 3. 研究の方法

本研究に関連する臨床研究および試料の採取に関しては、ヘルシンキ宣言および厚生労働省のガイドラインにもとづき、インフォームドコンセントと被験者の文書による同意を得て行うこととし、東京医科歯科大学倫理委員会で審査・承認後に行った。また、動物実験は、生命倫理、必要性、妥当性などを東京医科歯科大学実験動物委員会において審査の上承認を得た。組換えDNA実験については、文部科学省組換えDNA実験指針を遵守して遂行することとし、東京医科歯科大学組換えDNA実験安全委員会で承認された。

#### (1) 基礎的研究

対象および薬物

実験には、生後50日齢のWistar系雄性ラットおよびD-セリン代謝関連遺伝子の操作を行った8~12週のC57BL/6J系マウスを用いた。動物は25.0±0.5、湿度55%、8時より20時を明期とする明暗条件下で飼育した。試薬は、すべて市販のものを用いた。

### In vivo ダイアリシス

前頭葉の細胞外液中の D-セリンおよび他のアミノ酸は、マイクロダイアリシス法により測定した。すなわち、ペントバルビタール (40mg/kg、腹腔内注射 (i.p.)) 麻酔下で痛み刺激に反応しなくなったのを確認のうえ、ステレオタキシーを使い、直管型透析プローブ(エイコム社製)、透析膜部位の長さが 3mm (ラット) または 2mm (マウス) のものを内側前頭葉皮質に埋め込んだ(ラット, AP +3.2mm, L -0.6mm, V +5.2mm (Paxinos & Watson の図譜, 2001); マウス, AP +1.5, L -0.35, V +3.5 (Patrick らの図譜, 2000)) に埋め込んだ。薬物投与と実験は、手術 2 日後に行い、プローブ内への Ringer 液 (NaCl, 147 mM; KCl 4 mM; CaCl<sub>2</sub>, 1.3 mM; pH 7.3) の持続的灌流を開始した (流速 2 μl/min)。脳内の細胞外液中の低分子を含む灌流液は、マイクロフラクションコレクターにより、0.8ml バイアル内へ蓄積して 20 分毎に、内部標準物質として D-ホモシステイン酸を含むトリクロロ酢酸(TCA)溶液 (最終濃度 5%) に回収し、-80 で保存した。

### 脳組織のアミノ酸測定用調整

ラットの嗅脳溝より上部の大脳皮質を大脳新皮質として取り出し、内部標準物質 D-ホモシステイン酸を含む 5% の TCA 溶液でホモジナイズし、遠心処理後、上清をアミノ酸測定まで -80 で保存した。

高速液体クロマトグラフィーを用いたアミノ酸の定量

各サンプル中の遊離型アミノ酸は、既報に従って (雑誌論文 3,7,8) に記載) 蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC) によって測定した。キラルアミノ酸の分離のため、Bos-L-Cys を加えて誘導体化した後、さらに蛍光測定用誘導体化のため OPA を添加した。前処理が終わったサンプル中のアミノ酸を、逆相カラム (Nova-Pak C18 (300 × 3.9mm, i.d., Waters, Japan)) で分離した後、蛍光検出器 (821-FPS spectrofluorometer (Jasco international CO. Ltd, Japan)) により、励起光波長 344nm、検出波長 433nm で定量した。

### セリンラセマーゼノックアウトマウス

哺乳類の脳において、L-セリンから D-セリンを合成するセリンラセマーゼ (SR) の遺伝子を、(i) 全身で胎生期から欠損するマウス (SR-TKO)、および (ii) 前脳部の神経細胞選択的に生後 3 週頃から欠損するコンディショナルノックアウト (SR-CKO) マウスは、共同研究者のハーバード大学 Coyle 教授から供与された。

### dsm-1 ノックアウトマウス

研究代表者らが、D-セリンの細胞外への放出を増加させ、細胞内への蓄積を減少させる

遺伝子として、ラット大脳新皮質からクローニングした dsm-1 (D-serine modulator-1: ヒト 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulphate transporter 1 (PAPST-1) の orthologue) を、前脳部神経細胞 (CaMKII 発現細胞) 選択的に dsm-1 を欠損するマウスを作出した。

### 薬物の脳室内注入と行動観察

麻酔したラットの両側の側脳室内にガイドカニューラを装着し (AP, -0.8 mm; V, +2.0 mm; and L, ±1.5 mm (Paxinos & Watson の図譜, 2001)) 1 週間後に覚醒下で薬物を注入した。その後、自動移所運動量測定装置 (MK-ANIMEX AUTO instrument (Muromachi-kikai Co. Ltd., Tokyo, Japan)) で 120 分間行動変化を計量した。

高速液体クロマトグラフィーを用いたモノアミンの定量

脳室内への薬物注入実験では 120 分間の行動観察後に、ラット脳より内側前葉皮質、線条体、および辺縁系前脳部 (側坐核・嗅結節・中隔を含む) を採取し、2 mM EDTA と 4 mM sodium pyrosulphate を含む 0.1M perchloric acid でホモジナイズした後、遠心分離によって得られた上清を、電気検出器付 HPLC を用いて、ドーパミン (DA)、DA 代謝産物の DOPAC と HVA、セロトニン (5-HT) および 5-HT 代謝産物の 5HIAA を定量した。分離には、逆相カラム (250 × 4mm, i.d., C18) を用いた。

## (2) 臨床的研究

イフェンプロディルによる難治性うつ状態に対する治療試験

外来通院または入院による抗うつ薬の標準的な治療を受けており、書面で同意の得られたうつ病または双極性障害うつエピソードの患者 (DSM-IV, DSM-5 および ICD-10, 20 才以上の者) を対象として、研究計画に定めた適格性を確認後、それまでの服薬を維持した条件で、イフェンプロディル (ifenprodil) 1 日 60mg を 8 週間投与するオープン試験を実施する。イフェンプロディルの効果は、症状観察、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) および GAF (機能の全体的評定) によって評価し、副作用の監視のため、血液、尿、心電図、血圧等の検査と自覚症状の記録を行う。また投与終了後 4 週間を後観察期間とした。

## 4. 研究成果

### (1) 基礎的研究

NMDA 受容体グリシン調節部位遮断薬の作用

新規うつ状態治療法の手がかりを得る目的で、NMDA 受容体機能促進作用をもつ内在性物質の D-セリンが結合する本受容体グリシン調節部位の選択的拮抗薬 5,7-dichlorokynurenate (DCK) を、ラット

の脳室内に注入し、脳内各部位で、抑うつ状態と関係の深いドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) の代謝や、行動量への影響を観察した。DCK 投与により、内側前頭葉皮質の DA 代謝回転の指標 (主要代謝産物 DOPAC の DA に対する比) が有意に軽度な上昇を示し、自動測定装置のケージ内での行動量が増加することがわかった。内側前頭葉皮質の 5-HT 代謝、線条体と、中脳辺縁系 DA ニューロンの投射領域 (側坐核・嗅結節・中隔を含む) における DA および 5-HT 代謝の指標には有意な変化は認められなかった。これらの影響は、抗うつ効果の指標の一部と一致しており、グリシン調節部位の選択的拮抗薬が抗うつ効果をもつ可能性が示唆された。

セリンラセマーゼ遺伝子改変マウスにおける D-セリンおよび他のアミノ酸の変化

新規うつ状態治療法の標的候補となる、NMDA 受容体調節の分子細胞機構を明らかにするため、本受容体活性化に必須のコアゴニストの D-セリンについて、その合成酵素・セリンラセマーゼ (SR) と細胞内外の D-セリン濃度の関係を調べた。SR 遺伝子を胎生期から欠損するマウス (SR-TKO) の内側前頭葉皮質において、野生型 littermate control と比べて、組織中および細胞外液中 D-セリンが著明に低下し、従来の報告と一致した。本研究では組織中の L-セリン濃度が上昇する結果が得られた。NMDA 受容体機能を反映すると考えられる、NMDA 局所注入後の細胞外タウリン濃度の上昇は、変化が見られなかった。生後 3 週以降に SR を前脳部選択的に欠損するマウス (SR-CKO マウス) の海馬では、細胞外 D-セリン濃度の低下と、タウリンの反応を指標とした NMDA 受容体機能の低下が認められた。従って、SR によって細胞外 D-セリンシグナルが制御されていること、および胎生期からの D-セリンシグナルの低下は、もう一つの内在性 NMDA 受容体コアゴニストのグリシンによって代償されることが推測された。これらの結果は、NMDA 受容体機能を治療目的で抑制するためには、D-セリンとグリシンの相互作用を考慮する必要があることを示唆している。dsm-1 遺伝子を前脳部選択的に欠損させたマウス (CaMKII 発現細胞で欠失) では、細胞外液中 Glu 濃度の低下が観察された。以上の結果より、D-セリンと Glu の代謝が密接に関係していることが示唆され、抑うつ状態における NMDA 受容体機能亢進の病態を検討する有用な手がかりになると推察された。

合成酵素 dsm-1 の前脳部神経選択的欠損マウスにおける脳内アミノ酸の変化

これまでの研究から、細胞外 D-セリンシグナルの調節に関与することが示唆されている、dsm-1 を前脳部神経で選択的に欠損するマウスの内側前頭葉皮質では、細胞外と組織中の D-セリン濃度は変化しなかつ

たが、細胞外液中グルタミン酸濃度の低下が観察された。この結果から、dsm-1 はグルタミン酸シグナルの調節にも関係する可能性が示唆された。

一方、前項 2) の SR-TKO マウスでは、D-セリン前駆体の L-セリンや D-セリン分解産物の  $\gamma$ -hydroxypyruvate の負荷時に wild type のマウスに見られる、組織中グルタミン酸濃度の上昇が、低下に変化することが示唆された (研究を継続中)。D-セリンは AMPA 型やカイニン酸型のグルタミン酸受容体によっても影響を受けることが報告されていることを合わせると、D-セリンとグルタミン酸の代謝が密接に関係していると推測され、今後は、細胞外の D-セリンおよびグルタミン酸の相互作用の制御機構と新規抗うつ薬開発の標的としての意義についても検討が必要と考えられる。

細胞外 D-セリン濃度に対する亜鉛イオンの影響

亜鉛イオンは、NMDA 受容体に特異的結合部位をもち、本受容体機能を抑制することが知られている。本研究では、亜鉛イオンの細胞外 D-セリンおよびその他のアミノ酸濃度に対する影響を検討した。塩化亜鉛 (100~1000  $\mu$ M) をダイアリシスプローブ中に持続的に灌流すると、D-セリン濃度が塩化亜鉛濃度依存的に減少した。これに対して、L-セリン濃度には有意な変化は見られず、グリシン、L-グルタミン酸およびタウリンの濃度は増加した。以上の結果から、亜鉛イオンが細胞外 D-セリン濃度の調節に重要な役割を果たすことが初めて示唆された。NMDA 受容体機能抑制と関係し、新規抗うつ薬開発の標的の一つとなる可能性が推察されるが、そのメカニズムを引き続き検討中である。

## (2) 臨床的研究

イフェンプロディルによる難治性うつ状態に対する治療試験

臨床的研究では、難治性うつ病患者に対するの投与試験を行ったが、入院症例の 2 名に留まりさらに継続することとした。このうち 1 名は無効であり、他の 1 名は改善傾向が認められたものの肝機能障害が生じたため中止した。

## 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 45 件)

1. Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Nemoto K, Arai H, Nishikawa T. A decrease in the volume of gray matter as a risk factor for postoperative delirium revealed by an atlas-based method. *Am J Geriatr Psychiatry*, 24(7):528-536, 2016. doi: 10.1016/j.jagp.2015.09.002. 査読有

2. Uezato A, Yamamoto N, Iwayama Y, Hiraoka S, Hiraaki E, Umino A, Haramo E, Umino M, Yoshikawa T, Nishikawa T. Reduced cortical expression of a newly identified splicing variant of the DLG1 gene in patients with early-onset schizophrenia. *Translational Psychiatry*, e654, 2015. doi: 10.1038/tp.2015.154. 査読有
  3. Ishiwata S, Umino A, Balu D, Coyle JT, Nishikawa T. Neuronal serine racemase regulates extracellular D-serine levels in the adult mouse hippocampus. *J Neural Transm*, 122(8):1099-1103,2015. doi: 10.1007/s00702-015-1388-2 査読有
  4. Jitoku D, Yamamoto N, Iwayama Y, Toyota T, Miyagi M, Enokida T, Tasaka T, Umino M, Umino A, Uezato A, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association study of H2AFZ with schizophrenia in a Japanese case-control sample. *J Neural Transm*. 122: 915-923, 2015. doi: 10.1007/s00702-014-1332-x. 査読有
  5. Kurumaji A, Narushima K, Ooshima K, Yukizane T, Takeda M, Nishikawa T. Clinical course of the bipolar II disorder in a Japanese sample. *J Affective Disorders*.168: 363-366,2014. doi: 10.1016/j.jad.2014.07.023. 査読有
  6. Kurumaji A, Narushima K, Takeda M, Jitoku D, Kyono H, Hobo M, Mitsusada H, Nishida M, Atsuta H, Tamai S, Takagi S, Fujita M, Kawamata K, Okuzumi S, Hino K, Tsutsui K, Nishikawa T. A Comparison of Pharmacotherapy of Inpatients with Major Depressive Disorders between Single Episode and Recurrent One. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics*.3(5): 5-10, 2014 査読有
  7. Ishiwata S, Umino A, Umino M, Yorita K, Fukui K, Nishikawa T. Modulation of extracellular d-serine content by calcium permeable AMPA receptors in rat medial prefrontal cortex as revealed by in vivo microdialysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 16(6):1395-1406,2013.doi: 10.1017/S1461145712001484 査読有
  8. Ishiwata S, Ogata S, Umino A, Shiraku H, Ohashi Y, Kajii Y, Nishikawa T. Increasing effects of S-methyl-L-cysteine on the extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex. *Amino Acids*. 44(5):1391-1395,2013. doi: 10.1007/s00726-013-1464-1466 査読有
  9. Kurumaji A and Nishikawa T. An anxiogenic drug, fg 7142, induced an increase in mrna of btg2 and adamts1 in the hippocampus of adult mice. *Behav Brain Funct.*, 8(2012). doi: 10.1186/1744-9081-8-43 査読有
  10. Uezato A, Yamamoto N, Kurumaji A, Torihara A, Umezaki Y, Toyofuku A and Nishikawa T. Improvement of asymmetrical temporal blood flow in refractory oral somatic delusion after successful electroconvulsive therapy. *J ECT.* , 28, 50-51(2012). doi: 10.1097/YCT.0b013e31822e581e 査読有  
他
- [学会発表](計 115 件)
1. Nishikawa T. Calcium-Permeable AMPA Receptor and Asc-1 Transporter Regulate the Cortical Extracellular D-Serine Concentration: Potential Targets for Development of Novel Pharmacotherapy for NMDA Receptor Dysfunction in Schizophrenia. ACNP 54th Annual Meeting 2015.12.09 Hollywood, Florida (USA).
  2. 西川 徹 . 哺乳動物の脳における細胞外 D-セリン濃度調節の分子細胞メカニズム: 統合失調症の病態における障害の可能性 . 第 3 8 回日本分子生物学会年会第 8 8 回日本生化学会大会合同年会 2015.12.03、神戸コンベンションセンター (兵庫県、神戸市)
  3. Nishikawa T. Neuron-glia regulation of D-serine signaling : Implication in schizophrenia. Symposium “Neuron-glia interaction in schizophrenia: Focus on D-serine ” 29<sup>th</sup> CINP world congress of neuropsychopharmacology, Vancouver (Canada), 2014.6.23
  4. 西川 徹. D-セリンと統合失調症. 日本アミノ酸学会 第 4 回産官学連携シンポジウム - 豊かな生活を支えるアミノ酸の科学 , 東京大学弥生講堂 一条ホール/アネックス(東京都、文京区), 2014 年 6 月 16 日
  5. 西川徹. グルタミン酸伝達を支える脳の D-セリンー生理と病態ービタミン B 研究委員会 平成 2 5 年度シンポジウム 『ビタミン B 群が担う脳内アミノ酸代謝と疾患をターゲットにした次世代学術研究ービタミン研究が切り拓く疾患生命科学のフロンティア』、大阪大学中之島センター (大阪府、大阪市)、2014 年 1 月 3 1 日
  6. Nishikawa T. D-serine signaling in schizophrenia: Implications for novel therapy development. 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry. Kyoto International Conference Center (Kyoto-Fu,Kyoto-shi), Japan, June 25, 2013.
  7. Ishiwata S, Umino A, Ogata S, Umino M, Nishikawa T. In vivo evidence for involvement of AMPA receptors and neural amino acid transporters in the modulation of the extracellular D-serine contents in the rat medial prefrontal cortex. 11<sup>th</sup> World Congress

of Biological Psychiatry. Kyoto International Conference Center (Kyoto-Fu, Kyoto-shi), Japan, June 25, 2013.

8. Nishikawa T.: D-Serine, glia-synapse interaction and schizophrenia. Symposium "Novel NMDA amino acids for the pathophysiology and treatment of mental disorders" XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS., Stockholm (Sweden), 2012.6.6.
9. Umino, A., Iwama, H. and Nishikawa T. GABAergic regulation of extracellular D-serine concentrations in the rat medial frontal cortex of the rat as revealed by *in vivo* microdialysis. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm (Sweden), June 5, 2012.
10. Ishiwata, S., Umino, A., Umino, M. and Nishikawa T. Modulation of the extracellular D-serine contents by the -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate type glutamate receptor in the rat medial frontal cortex as revealed by *in vivo* microdialysis. XXVIII CINP CONGRESS 2012 WORLD CONGRESS, Stockholm (Sweden), June 6, 2012.

他

〔図書〕(計 2件)

1. 西多昌規, 西川 徹. 不安「第2章 脳神経系」「緊急度・重症度からみた症状別看護過程 第2版」井上智子・稲瀬直彦 編集, 1097 ページ(388-402 ページ) 医学書院, 2014
2. 竹内 崇, 西川 徹. : 抑うつ(うつ病) 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程 + 病態関連図 第2版. 井上智子, 佐藤千史 編集, 東京, 医学書院, pp. 1290-1293 (2012)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

本課題と直接関係のある出願はなし

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

なし  
名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等  
特記すべきことなし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川 徹 (NISHIKAWA, Toru)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 00198441

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

車地 暁生 (KURUMAJI, Akeo)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 00251504

山本 直樹 (YANAMOTO, Naoki)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70312296

治徳 大介 (JITOKU, Daisuke)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 10613854

上里 彰仁 (UEZATO, Akihito)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教  
研究者番号: 90547449

竹内 崇 (Takeuchi Takashi)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 70345289

京野 穂集 (KYONO, Hoshu)  
東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 70615658