

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2015

課題番号：24689015

研究課題名(和文) 精神疾患に関わるストレス脆弱性の分子・神経回路基盤の解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular and neural-circuit mechanisms of stress susceptibility related to mental illnesses

研究代表者

古屋敷 智之 (FURUYASHIKI, Tomoyuki)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20362478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,400,000円

研究成果の概要(和文)：社会や環境から受けるストレスはうつ病など精神疾患の発症に深く関わるが、その作用機序は不明であり、ストレスを標的とした創薬戦略は確立していない。本研究では、マウスうつ病モデルとされる反復社会挫折ストレスを用い、短期的なストレスが内側前頭前皮質の興奮性神経細胞におけるドパミン受容体を活性化し、神経細胞の突起造成とともにストレス抵抗性を増強すること、長期的なストレスが自然免疫分子を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、うつ様行動を誘導することを明らかにした。すなわち、本研究は精神疾患治療のためにストレス抵抗性を増強する新たな戦略を提示するものと言える。

研究成果の概要(英文)：Stress due to social and environmental stimuli promotes mental illnesses including depression. However, since the mechanism of stress remains elusive, a pharmaceutical strategy targeting stress has not been established. In this study, using repeated social defeat stress, a mouse model of depression, we showed that short-term stress activates dopamine receptors in excitatory neurons in the medial prefrontal cortex and promotes stress resilience, whereas long-term stress activates microglia through innate immune molecules and induces depression-like behaviors. Therefore, this study proposes novel strategies to promote stress resilience for the therapeutic treatment of mental illnesses.

研究分野：神経科学、薬理学

キーワード：脳科学 薬理学 うつ病 ストレス 前頭前皮質 ドパミン ミクログリア 自然免疫分子

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病は国内での生涯有病率が 3~7%で、全世界で3億5千万の患者がいる精神疾患であり、社会的損失も数兆円に上るとされる。ストレスはうつ病発症に深く関わるが、その作用機序は不明であり、ストレスを標的とした抗うつ薬創薬戦略は確立していない。難治性うつ患者の末梢血中で炎症性サイトカインが上昇すること、プロスタグランジン(PG)合成阻害作用を持つ非ステロイド性抗炎症薬が抗うつ作用を増強することから、うつ病病態における炎症関連分子の関与が示唆されているが、実態は不明であった。

これまで我々は心理ストレス下での情動制御に PGE<sub>2</sub> の受容体 EP1 が重要であることを示してきた(Furuyashiki & Narumiya, Nat Rev Endocrinol, 2011; Tanaka et al. J Neurosci, 2012)。とくに、マウスうつ病モデルとされる反復社会挫折ストレスを用い、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動と不安亢進には EP1 が必須であること、内側前頭前皮質に投射するドパミン系はストレス抵抗性を増強し、EP1 はそのドパミン系を抑制してうつ様行動を促すことを示した。また、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動と不安亢進には PG 合成酵素 COX1 が必須であること、COX1 が脳内ではミクログリアに選択的に発現し、反復社会挫折ストレスによりミクログリアが活性化することを示した。以上の結果から、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動の誘導にミクログリアに由来する PGE<sub>2</sub> 産生と EP1 を介した前頭前皮質ドパミン系抑制が重要であることを示唆し、うつ病病態における炎症関連分子を介した神経ミクログリア相互作用の重要性を提唱した(Furuyashiki, J Pharmacol Sci, 2012)。

しかし、反復社会挫折ストレスによるミクログリア活性化の意義やメカニズム、ミクログリアが情動に働きかける脳領域は不明であった。また、内側前頭前皮質のドパミン系がストレス抵抗性を増強するメカニズムも不明であった。各種慢性ストレスモデルでは、内側前頭前皮質神経細胞の形態が萎縮し、これがうつ様行動の誘導に関わることが示唆されており、内側前頭前皮質ドパミン系やミクログリアが関与する可能性が推測された。

## 2. 研究の目的

本研究では、マウスの反復社会挫折ストレスを用い、内側前頭前皮質のドパミン系とミクログリア活性化に着目して、ストレス脆弱性を決定する分子・神経回路基盤を明らかにし、うつ病の病態や治療法に示唆を得ることを目的とする。以下の項目を検討した。

### (1) 内側前頭前皮質ドパミン系によるスト

レス抵抗性増強を担うドパミン受容体とその作用点を同定する。ストレス抵抗性増強に伴う内側前頭前皮質神経細胞の応答性や形態の変化とドパミン受容体の関与を調べる。

(2) ストレスによるミクログリア活性化を担う分子機序を同定する。ストレスにより活性化されたミクログリアが情動変化に必須であるか、どの脳領域を介して作用を発揮するかを調べる。ストレスによる内側前頭前皮質の神経細胞の応答性や形態変化におけるミクログリア活性化の意義も検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 全ての遺伝子組換え実験は、京都大学と神戸大学の遺伝子組換え実験安全委員会の承認を得て、諸規則を遵守して行った。全ての動物実験は、京都大学と神戸大学の動物実験委員会の承認を得た上で、諸規則に則り動物愛護の精神を持って行った。

(2) 反復社会挫折ストレス：実験対象の C57BL/6 系統のオスマウスを、体格が優位で攻撃性の強い ICR 系統のオスマウスからの攻撃に、1日10分間10日間連続で暴露する。この結果、新奇マウスとの社会行動が減弱する社会的忌避行動、砂糖水や異性などの報酬への嗜好性の減弱、明所や高所での不安行動の亢進、行動の柔軟性や記憶学習能の低下などの認知情動機能の変化が生ずる。

(3) 脳領域かつ細胞種選択的な遺伝子発現抑制：遺伝子発現を抑制したい分子を標的とした人工的 miRNA を Cre 依存的に発現する遺伝子組換えウイルスを作出する。このウイルスを、細胞種選択的に Cre を発現するトランスジェニックマウスの特定の脳領域に注入することで、脳領域かつ細胞種選択的に遺伝子発現を抑制した。

(4) ミクログリア移植実験：マウスの新生児より樹立した初代培養ミクログリア細胞を内側前頭前皮質に移植し、1ヶ月以上回復させてから行動実験を行った。

(5) 神経細胞応答性やミクログリア活性化の組織学的解析：反復社会挫折ストレス後に脳を回収し、神経活動マーカーやミクログリア活性化マーカーの蛍光免疫染色を行った。

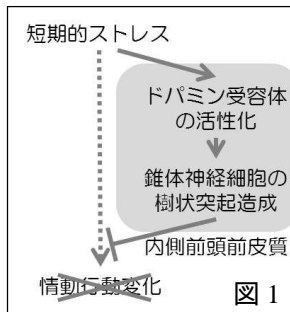
(6) 神経細胞の形態解析：蛍光蛋白を発現するレンチウイルスを低密度で特定の脳領域に感染させる。固定後に脳切片を作成し、蛍光で可視化された神経細胞を共焦点顕微鏡で撮影した。得られた画像を三次元解析ソフト IMARIS で処理し、各神経細胞の樹状突起の長さや枝分かれの数、興奮性シナプスの形成されるスパインの密度を計測した。

#### 4. 研究成果

(1) ドパミン受容体を標的とした人工 miRNA を発現する遺伝子組換えウイルスを作成し、内側前頭前皮質の神経細胞におけるドパミン受容体の発現を抑制した。そのマウスを反復社会挫折ストレスに供したところ、社会忌避行動の誘導が促進された。また、ドパミン受容体の発現を興奮性神経細胞選択的に抑制し、反復社会挫折ストレスに供したところ、社会忌避行動の誘導が促進された。

神経活動マーカーにより、短期的な社会挫折ストレスによる内側前頭前皮質の神経細胞の応答性を認めた。また、内側前頭前皮質神経細胞の形態の可視化により、短期的な社会挫折ストレスによる樹状突起とスパインの造成を認めた。これらの変化は内側前頭前皮質の神経細胞におけるドパミン受容体の発現抑制により消失した。

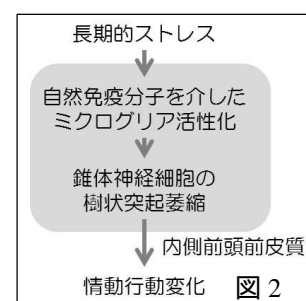
以上の結果より、短期的な社会挫折ストレスは内側前頭前皮質の興奮性神経細胞のドパミン受容体を活性化し、樹状突起造成を促し、ストレス抵抗性を増強することを示唆した(図1)。



(2) 反復社会挫折ストレスによる脳内での遺伝子発現変化を調べ、自然免疫分子の関与を推測した。自然免疫分子の欠損マウスを用い、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動や不安亢進に自然免疫分子が必須であることを示した。

自然免疫分子は脳内ではミクログリアに濃縮して発現していた。反復社会挫折ストレスによる内側前頭前皮質のミクログリア活性化にも自然免疫分子が必須であった。ミクログリア様細胞の内側前頭前皮質への移植や内側前頭前皮質のミクログリアに選択的な遺伝子発現抑制により、内側前頭前皮質のミクログリアでの自然免疫分子が反復社会挫折ストレスによるうつ様行動の誘導に必須であることを示した。

反復社会挫折ストレスにより内側前頭前皮質の神経細胞の応答性が低下し、樹状突起の萎縮も見られた。これらの変化に自然免疫分子が関与することを示した。



以上の結果により、長期的な社会挫折ストレスは自然免疫分子を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、周囲の神経細胞の応答性や形態を萎縮させることで、うつ様行動を誘導することを示唆した(図2)。

(3) 以上、本研究の成果は、内側前頭前皮質でのドパミン受容体活性化増強とミクログリア活性化抑制がストレス抵抗性を増強することを示唆しており、精神疾患治療のためにストレス抵抗性を増強する新たな戦略を提示するものと言える。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計32件)

- (1) Ma N, Furuyashiki T (5名中5番目) et al. The loss of Lam2 and Npr2-Npr3 diminishes the vacuolar localization of Gtr1-Gtr2 and disinhibits TORC1 activity in fission yeast. PLoS One in press. (査読有)
- (2) Bao Q, Furuyashiki T (4名中4番目) et al. Genetic interactions among AMPK catalytic subunit Ssp2 and glycogen synthase kinases Gsk3 and Gsk31 in Schizosaccharomyces Pombe. Kobe J Med Sci in press. (査読有)
- (3) Hirano T, Furuyashiki T (16名中12番目) et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. J Vet Med Sci 77, 1207-1215 (2015). (査読有) DOI: 10.1292/jvms.15-0188
- (4) Hu L, Furuyashiki T (5名中5番目) et al. Azoles activate Aft1-mediated transcription through MAP kinase pathway for antifungal effects in fission yeast. Genes Cells 20, 695-705 (2015). (査読有) DOI: 10.1111/gtc.12263
- (5) Zhang X, Furuyashiki T (7名中7番目) et al. Characterization of tamoxifen as an antifungal agent using the yeast Schizosaccharomyces pombe model organism. Kobe J Med Sci 61(2), E54-63 (2015). (査読有) <http://www.med.kobe-u.ac.jp/journal/contents/61/E54.pdf>
- (6) Liu Q, Furuyashiki T (4名中4番目) et al. Constitutive Tor2 activity promotes retention of the amino acid transporter Agp3 at trans-Golgi/endosomes in fission yeast. PLoS One 10, e0139045 (2015). (査読有) DOI: 10.1371/journal.pone.0139045
- (7) Ma Y, Furuyashiki T (6名中6番目) et al. Tor signaling regulates transcription of amino acid permeases through a GATA transcription factor Gaf1 in fission yeast. PLoS One 10, e0144677 (2015). (査読有) DOI: 10.1371/journal.pone.0144677

- (8) Ko CY, Furuyashiki T (9名中5番目) et al. The CCAAT/enhancer-binding protein delta/miR135a/thrombospondin 1 axis mediates PGE<sub>2</sub> induced angiogenesis in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 36, 1356-1368 (2015). (査読有) DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.020
- (9) 古屋敷智之「反復社会挫折ストレスにおけるプロスタグランジン E<sub>2</sub> による前頭前皮質ドーパミン系制御の役割」*生化学* 87, 122-124 (2015). (査読無) DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2015.870122
- (10) 古屋敷智之「北から南から」*生化学* 87, 264-265 (2015). (査読無) DOI: <https://seikagaku.jbsoc.or.jp/10.14952/SEIKAGAKU.2015.870264/data/index.pdf>
- (11) 北岡志保, 古屋敷智之「ドーパミン依存的な情動制御における PGE<sub>2</sub>-EP1 経路の役割と精神疾患との関連」*実験医学増刊号「脂質疾患学」* 33, 146-151 (2015). (査読無)
- (12) 古屋敷智之「ストレスによる情動制御における PGE<sub>2</sub>-EP1 系の役割」*医学のあゆみ「プロスタグランジンと炎症」* 254, 1115-1120 (2015). (査読無)
- (13) 古屋敷智之「ストレス関連行動における COX1-PGE<sub>2</sub>-EP1 系の役割」*細胞「プロスタグランジンによる病態制御の最前線」* 47, 12-15 (2015). (査読無)
- (14) Sartagul W, Furuyashiki T (7名中6番目) et al. The MluI cell cycle box (MCB) motifs, but not damage-responsive elements (DREs), are responsible for the transcriptional induction of the *rhp51<sup>+</sup>* gene in response to DNA replication stress. *PLoS One* 9, e111936 (2014). (査読有) DOI: 10.1371/journal.pone.0111936
- (15) 北岡志保, 古屋敷智之「反復ストレスによる情動変容における炎症関連分子の働き」*日本神経精神薬理学雑誌* 34, 109-115 (2014). (査読無)
- (16) 古屋敷智之「ストレスの起源を探る」*分子精神医学* 14, 300-301 (2014). (査読無)
- (17) Ikushima YM, Furuyashiki T (8名中6番目) et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> regulates murine hematopoietic stem/progenitor cells directly via EP4 receptor and indirectly through mesenchymal progenitor cells. *Blood* 121 : 1995-2007 (2013). (査読有) DOI: 10.1182/blood-2012-06-437889
- (18) Toyoda Y, Furuyashiki T (10名中9番目) et al. EphA4-dependent axon retraction and midline localization of Ephrin-B3 are disrupted in the spinal cord of mice lacking mDia1 and mDia3 in combination. *Genes Cells* 18, 873-875 (2013). (査読有) DOI: 10.1111/gtc.12081
- (19) Ehrlich AT, Furuyashiki T (5名中2番目) et al. Prostaglandin E receptor EP1 forms a complex with dopamine D1 receptor and directs D1-induced cAMP production to adenylyl cyclase 7 through mobilizing G<sub>βγ</sub> subunits in human embryonic kidney 293T cells. *Mol Pharmacol* 84, 476-486 (2013). (査読有) DOI: 10.1124/mol.113.087288
- (20) 古屋敷智之「ストレスにおけるアラキドン酸由来生理活性脂質の役割」*生体の科学特集「精神疾患の病理機構」* 65, 48-54 (2013). (査読無)
- (21) 篠原亮太, 古屋敷智之「アクチン」*脳科学辞典* (2013). (査読無) <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/アクチン>
- (22) Kaneko K, Furuyashiki T (12名中9番目) et al. Orally administered rubiscolin-6, a δ opioid peptide derived from Rubisco, stimulates food intake via leptomeningeal lipocallin-type prostaglandin (PG) D synthase in mice. *Mol Nutr Food Res* 56, 1315-1323 (2012). (査読有) DOI: 10.1002/mnfr.201200155
- (23) Furuyashiki T. Roles of dopamine and inflammation-related molecules in behavioral alterations caused by repeated stress. *J Pharmacol Sci* 120, 63-69 (2012). (査読無) DOI: org/10.1254/jphs.12R09CP
- (24) 北岡志保, 古屋敷智之「プロスタグランジン」*脳科学辞典*(2012). (査読無) <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/プロスタグランジン>
- (25) 篠原亮太, 古屋敷智之「Rho ファミリー低分子量 G タンパク質」*脳科学辞典* (2012). (査読無) [https://bsd.neuroinf.jp/wiki/Rho\\_ファミリー低分子量Gタンパク質](https://bsd.neuroinf.jp/wiki/Rho_ファミリー低分子量Gタンパク質)
- (26) 古屋敷智之「ストレスとミクログリア」*日本薬理学雑誌* 140, 307 (2012). (査読無)
- (27) 古屋敷智之「ストレスにおける中脳ドーパミン系の役割」*日本薬理学雑誌* 140, 185 (2012). (査読無)
- (28) 古屋敷智之, 山口拓「多様なライフステージにおける精神疾患発症に関わる環境因子とその創薬標的としての可能性」*日本薬理学雑誌* 139, 141 (2012). (査読無)
- (29) Ming Teng Koh, 古屋敷智之「加齢に伴う認知機能障害を標的とした薬物治療戦略」*日本薬理学雑誌* 139, 157-159 (2012). (査読無)
- (30) 古屋敷智之, 出口雄一「うつ病における

線条体機能変容の役割」Brain and Nerve  
「線条体の基礎と臨床」64, 919-926  
(2012). (査読無)

- (31) 古屋敷智之「心理ストレスにおける炎症関連分子の役割とミクログリア活性化への関与」実験医学増刊号「心とからだのクロストークから解く精神・神経疾患」30, 65-71 (2012). (査読無)
- (32) 古屋敷智之, 成宮 周「ストレス関連分子プロスタグランジン E<sub>2</sub>」分子精神医学 12, 49-51 (2012). (査読無)

〔学会発表〕(計 64 件)

- (1) 古屋敷智之「ストレスによる内側前頭前皮質の神経リモデリング: 神経細胞とグリア細胞を介するメカニズム」第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, H27.12.1, 神戸ポートピアホテル(兵庫県).
- (2) 古屋敷智之「ストレス抵抗性を担う内側前頭前皮質ドパミン系の役割と作用機序」平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, H27.10.13, 神戸国際会議場(兵庫県).
- (3) 古屋敷智之「ストレスによる情動変化における脳内炎症の役割」千里ライフサイエンス振興財団セミナー, H27.7.8, 千里ライフサイエンスセンタービル(大阪府).
- (4) 古屋敷智之「ストレスによる情動変化と脳内の自然免疫系」第 37 回日本疼痛学会, H27.7.3, 熊本市民会館(熊本県).
- (5) 古屋敷智之「ストレスによる行動変化を担う神経ミクログリア相互作用の役割」第 67 回日本細胞生物学会大会, H27.7.1, タワーホール船堀(東京都).
- (6) Tomoyuki Furuyashiki “Roles of dopamine and inflammation-related molecules for stress-induced behaviors in mice” University of Washington-Kobe University Symposium on Cell Signaling, H27.10.10, Seattle (U.S.A.).
- (7) 古屋敷智之 “Stress behaviors and the innate immune system in the brain” 第 58 回日本神経化学会大会, H27.9.13, 大宮ソニックシティ(埼玉県).
- (8) 古屋敷智之「慢性ストレスによる脳機能変化と神経ミクログリア相互作用」第 34 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, H27.9.4, 夢海游淡路島(兵庫県).
- (9) 古屋敷智之「ストレスと自然免疫分子: 精神疾患の創薬標的としての可能性」第 21 回 PharmaScience フォーラム,

H26.10.31, 北海道大学薬学研究院(北海道).

- (10) 古屋敷智之「ストレスによる情動変容を担う自然免疫分子の役割」生理学研究所研究会, H26.10.7-8, 生理学研究所(愛知県).
- (11) 古屋敷智之「炎症関連分子群とストレスによる情動変容」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, H26.9.30, 奈良県文化会館(奈良県).
- (12) 古屋敷智之「マウスのストレス関連行動における自然免疫分子の役割」第 37 回日本神経科学大会, H26.9.11-13, パシフィコ横浜(神奈川県).
- (13) 古屋敷智之 “A role for inflammation-related molecules in behavioral depression induced by repeated stress” The 17th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology, H26.7.16, Capetown (South Africa).
- (14) 古屋敷智之 “Stress: an emerging link between dopamine and inflammation-related molecules” 中国医科大学薬学研究院セミナー, H26.7.4, 瀋陽(中国).
- (15) 古屋敷智之「ストレスによる情動変容を司る分子・神経回路基盤: ドパミン系と脳内炎症」大塚製薬 Qs' 研究所セミナー, H26.2.17, 大塚製薬 Qs' 研究所(徳島県).
- (16) 古屋敷智之「ストレスによる情動変容と炎症関連分子群」神経研究所セミナー, H26.1.24, 神経研究所(東京都).
- (17) Xiang Nie, Tomoyuki Furuyashiki (8 名中 8 番目) 他 “A role for innate immune signaling in microglia in behavioral changes induced by repeated social defeat stress in mice” The 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, H25.12.11, Florida (U.S.A.).
- (18) 古屋敷智之「生活習慣病とうつ病をつなぐ脳内炎症の役割」生活習慣病・肥満症トランスレーショナルフロンティア, H25.11.30, ANA クラウンプラザホテル京都(京都府).
- (19) 古屋敷智之「マウス反復ストレスによる前頭前皮質ドパミン系の機能変化」第 43 回日本神経精神薬理学会, H25.10.26, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県).
- (20) 古屋敷智之「ストレスと抑うつにおける脳内炎症の役割と分子基盤」塩野義製薬医薬研究本部セミナー, H25.9.26, 塩野義製薬医薬研究センター(大阪府).
- (21) 古屋敷智之 “Multiple roles for

inflammation-related molecules in stress behaviors” Mount Sinai School of Medicine, H25.9.9, New York (U.S.A.).

- (22) 古屋敷智之 “Multiple roles for inflammation-related molecules in stress behaviors” Yale University Department of Psychiatry, H25.9.6, New Haven (U.S.A.).
- (23) 古屋敷智之(6名中1番目)他 “A role for inflammation-related molecules in behavioral depression induced by repeated stress in mice.” 第86回日本薬理学会年会, H25.3.22, 福岡国際会議場(福岡県) .
- (24) Furuyashiki T (6名中1番目)他 “A role for inflammation-related molecules in behavioral depression induced by repeated stress in mice.” JST-CREST International Symposium, H25.2.12-13, 一橋記念講堂(東京都) .
- (25) 古屋敷智之 「ストレスと抑うつ」の神経生物学：ドパミン系とミクログリアの役割」生理学研究所, 所長招聘セミナー, H25.1.23, 生理学研究所(愛知県) .
- (26) 古屋敷智之, 成宮周 「ストレス下での情動制御における炎症関連分子の役割：ミクログリア活性化とドパミン制御の関連」第85回日本生化学会大会, H24.12.15, 福岡国際会議場(福岡県) .
- (27) Furuyashiki T (4名中1番目)他 “A role for inflammation-related molecules in behavioral depression caused by repeated stress in mice.” The 12th Biennial International Endotoxin & Innate Immunity Society meeting, H24.10.23-26, 一橋記念講堂(東京都) .
- (28) 古屋敷智之, 成宮周 「反復ストレスにおける炎症関連分子の役割とミクログリア活性化との関連」第35回日本神経科学学会大会, H24.9.20, 名古屋国際会議場(愛知県) .
- (29) Furuyashiki T, Narumiya S. “The role of prostaglandin E<sub>2</sub> in emotional regulation under stress: a link between microglial activation and dopaminergic regulation” National Institute for Physiological Sciences International Workshop, H24.9.15, 生理学研究所(愛知県) .
- (30) 古屋敷智之 「ストレス下での情動行動におけるプロスタグランジン E<sub>2</sub> を介したドパミン系制御の役割」第85回日本薬理学会年会, H24.3.15, 国立京都国際会議場(京都府) .
- (31) 古屋敷智之(7名中1番目)他 「マウス社会挫折ストレスによる中脳皮質ドパミン系抑制とミクログリア活性化：プロス

タグランジン系の役割」第85回日本薬理学会年会, H24.3.15, 国立京都国際会議場(京都府) .

- (32) Furuyashiki T (5名中1番目)他 “Prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated desensitization of mesocortical dopamine neurons is critical for susceptibility to repeated social defeat stress.” The 32nd Naito Conference on Biological basis of mental functions and disorders, H23.10.18-21, 八ヶ岳ロイヤルホテル(山梨県) .
- (33) 古屋敷智之(5名中1番目)他 「反復社会挫折ストレスへの脆弱性におけるプロスタグランジン依存的な前頭前皮質ドパミン系脱感作の役割」第54回日本神経化学学会大会, H23.9.27, 瑠璃光(石川県) .
- (34) Furuyashiki T (5名中1番目)他 . “Prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated desensitization of mesocortical dopamine neurons is critical for susceptibility to repeated social defeat stress” 第84回日本生化学会大会, H23.9.23, 国立京都国際会議場(京都府) .
- (35) 古屋敷智之(5名中1番目)他 「反復社会挫折ストレスにおけるプロスタグランジン E<sub>2</sub> 依存的な中脳皮質ドパミン系脱感作の役割」第34回日本神経科学大会, H23.9.15, パシフィコ横浜(神奈川県) .

〔図書〕(計1件)

- (1) Furuyashiki T, Kitaoka S. Part III Lipid Mediators and Diseases, 22. Roles and actions of arachidonic acid-derived bioactive lipids in stress-related behaviors. 315-328, Takehiko Yokomizo, Makoto Murakami eds., Bioactive Lipid Mediators Current Reviews and Protocols, Springer (2015).

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.kobe-u.ac.jp/gs/field/basic/mol\\_phar.html](http://www.med.kobe-u.ac.jp/gs/field/basic/mol_phar.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古屋敷 智之(FURUYASHIKI, Tomoyuki)  
神戸大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：20362478

### (2) 研究協力者

成宮 周(NARUMIYA Shuh)  
北岡 志保(KITAOKA Shiho)  
篠原 亮太(SHINOHARA Ryota)