

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26250024

研究課題名(和文) 発達障害を中心とする精神疾患の生物学的基盤を検証するマウス総合解析システムの構築

研究課題名(英文) An establishment of mouse phenotyping system for verification of the neurobiological infrastructure on the psychiatric disorders

研究代表者

若菜 茂晴 (Wakana, Shigeharu)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー

研究者番号：90192434

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究班ではマウスを用いてヒト精神疾患の理解を深めるために、マウスの多様な行動から発達障害行動表現型解析バッテリーを作製し、さらに社会的競争環境のテストを解析するシステムを構築した。また、遺伝子改変マウスを使った詳細な分子生物学的解析、ヒト自閉スペクトラム症当事者における社会的コミュニケーション障害の背景と社会的認知困難からの脳機能不全を、さらにオキシトシン投与の関連分子の遺伝子多型との関連を示した。このように発達障害を中心とする精神疾患の生物学的基盤には多くの遺伝子が関与していることが示唆され、マウスにおける多角的な行動解析バッテリーの構築とヒト臨床試験の知見との融合研究が期待される。

研究成果の概要(英文)：Wakana group established the mouse behavior phenotyping platform on focusing developmental disorder based on several dimensional symptom. They performed the tests in 19 KO mouse lines and characterized the abnormal parameters using R statistic method. Kakeyama group examined the behavioral characteristics under group-housed condition of the Grin 1 mouse. The test paradigm can be an effective analysis system for behavioral abnormality of developmental disorder-like symptom. Furuichi group showed the up regulation of synaptic vesicle exocytosis related genes Six5a and Syt6 and the down-regulation of MeCP2 gene and Oxtr gene in CAPS2 KO mouse brains by microarray analysis. Yamasue group identified dysfunctions in social cognition and brain regions as the background of deficits in social communication in individuals with ASD in man. They showed effects of intranasal oxytocin on these dysfunctions and their associations with the SNPs in oxytocin related genes.

研究分野：実験動物遺伝学

キーワード：発達障害 モデルマウス 精神疾患 表現型解析プラットフォーム 自閉症スペクトラム 社会的競争環境テスト

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト精神疾患モデルマウスは、ヒトとマウスの脳構造と社会性発達の差異からモデルマウスの確立は困難と考えられてきた。しかし、もともと精神疾患の診断は経験主義的な理論と患者の自覚症状の聞き取りによってカテゴリー化されてきたものであり、生物学的証拠に基づく理論は不十分である。最近、5大精神疾患のゲノムワイドなデータより遺伝的要因については共有されるものが多いと報告され(S Hong Lee et al (*Nat Genet* 45, 984, 2013)、精神疾患モデルの検証の必要性が問われている。本研究では精神疾患の生物学的解析基盤の情報を臨床研究へ提供を目的として複数の自閉症スペクトラムモデル(ASD)KO マウスについて社会性行動を含む発達障害関連の表現型解析システムを構築する。これらの多次元データを体系的に統計解析し、ヒト臨床データと参照しモデルマウスの表現型を総合的に評価する手法を確立する。

2. 研究の目的

研究代表者若菜は、これまで構築した日本マウスクリニックの網羅的表現型解析プラットフォームの経験から本研究班では発達障害を中心とした行動特徴の解析に特化したパイプライン開発の構築を目的とした。

共同研究者の掛山は、若菜が ENU マウスプロジェクトで樹立した *Grin1* に点突然変異をもち顕著に多動性及び衝動性示すマウスをもとにマウスが社会的場面での解析を進めるため、集団型行動試験装置 IntelliCage を用いた行動解析系の構築を行うことを目的とした。

共同研究者古市は、自閉症スペクトラムモデルマウスにおいて精神機能の調節に重要な神経栄養因子や神経ペプチドの分泌を制御する CAPS ファミリーについて多角的な解析を行うことにより総合的な評価につなげることを目的とした。

共同研究者山末は、ヒト自閉スペクトラム症における社会的コミュニケーションの障害の背景を成す社会的認知の障害や脳基盤が明らかにするために、それに対する治療薬候補物質の効果やその遺伝基盤を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者若菜は、日本マウスクリニックの網羅的表現型解析プラットフォームで発達障害を中心とした行動特徴の解析に特化したパイプラインの開発においてマウスの行動の特徴を考慮し、マウスに与えるストレスが少ないものから順序立てた。さらに、ヒト ASD 患者で認められるような特徴

1. 個体間のコミュニケーション
2. 限定された行動、興味、反復行動がある障害

等を含めた。開発されたパイプラインにおいては、脳神経系に關与する 19 遺伝子ノックアウトマウスを選んで解析した。さらにそれらの結果について R 解析を行って統計処理を行い、視覚化して表示した。さらにそれぞれのパイプラインの解析を NIH (米国国立精神衛生研究所) が開発した RDoC (Research Domain Criteria : <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml>) を参考としその各ドメインを理解して ASD モデルマウスの特徴を標記した。

共同研究者掛山は、集団型行動試験装置 IntelliCage を用いた行動解析系を若菜らが開発した *Grin1*Rgsc174 ミュータントマウス (Mut) 8 匹とコントロールマウス (CT) 8 匹の計 16 匹を一つの IntelliCage を装置内で飼育し、すなわち集団飼育状態において種々の行動解析を主に水を報酬とした集団内競争課題を行った。

共同研究者古市は、精神機能の調節に重要な神経栄養因子や神経ペプチドの分泌を制御する CAPS ファミリーの 3 種類のモデルマウス (CAPS2 KO, CAPS2-dex3, CAPS1 cKO) を作製し、細胞・生理・形態・行動などの表現型解析を実施した。

共同研究者山末は、ヒト自閉スペクトラム症の当事者を対象にして、遺伝子解析、脳機能画像解析、オキシトシン点鼻材の自主臨床試験を行った。

4. 研究成果

研究代表者若菜らは、これまで日本マウスクリニックとして網羅的表現型解析プラットフォームを開発してきた。それは主に外部形態、行動、血液生化学、血算、眼底、ERG、聴覚、血圧、剖検などからなるパイプラインであった。本研究では発達障害を中心とした行動特徴の解析に特化した開発を目的としてパイプラインを構築した。その結果、ヒト ASD 患者で認められるような特徴

3. 個体間のコミュニケーション

4. 限定された行動、興味、反復行動がある障害

を含んだあらたなパイプラインを開発した。すなわち、

1. 母子間コミュニケーション

2. 情動性・探索行動

3. 社会行動

4. 活動性・活動パターン

5. 学習・記憶

6. 驚愕反応・感覚処理

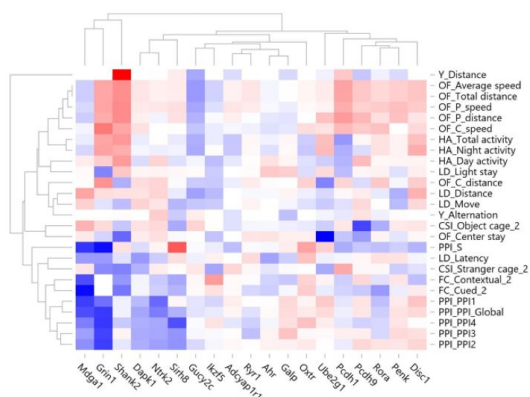
をリレーショナル解析するものである。

このような ASD を中心とした発達障害の多面的な側面、コミュニケーション、不安様行動、自発活動性、活動パターン、学習・記憶・感覚処理を連続して行う表現型解析プラットフォームをとして

週齢	検査法	測定内容
----	-----	------

PND1-4	USV	超音波発声
6 wks	Light/Dark transition	不安様行
7 wks	Open field test	自発活動・情動
8-9wks	Crawleys social interaction test	相互的社会行動
10-11 wks	Home cage activity test	活動量・活動パターン
12 wks	Y-maze	記憶・固執性
13 wks	Fear conditioning test	学習・記憶
14 wks	ASR/PPI	感覚処理・反応抑制

を開発した。このシステムを使って、代表的な ASD モデルマウスを含む、神経関係関連遺伝子 KO マウス 19 系統について解析した。その結果は各スクリーニングのパラメータデータを元に統計解析ソフト " R " を用いて行った。R のバージョンは、3.2.0 で、各解析系統の実験群および対照群の測定値から、effsize パッケージの cohen.d 関数を用いて効果量 (Cohen's d) を算出し、d3heatmap パッケージの d3heatmap 関数を用いて D3.js によるヒートマップ図を作成した。



(図 1)

この結果は、行動表現型解析バッテリーの検査ごとの標記でなく、パラメータを重視したものが示され、ASD の行動をそれぞれ特徴付けたものとなった。すなわち、これまでの行動異常を持ったマウスを単に ASD モデルとして一括して理解するのではなく、それぞれの行動特徴の把握により詳細に理解するものである。これらの結果をさらに分析するには NIH (米国国立精神衛生研究所) が開発した RDoC (Research Domain Criteria) を参考とした。NIH によるとヒト ASD 患者を中心に行ってきたこれまでの DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) は、医者の経験的な判断からカテゴリー化しており、生物学的な指標に基づいていない、その点を踏まえて RDoC では、神経生物学や遺伝学などの科学的知見を重視して構成された。RDoC では、個別の疾患名に関して、あえて

特定しておらず、また RDoC は生物種をまたいだ共通性を有するものとされている。

本研究ではこの NIH が提唱した新しい概念 RDoC

<https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml> を参照に、発達障害行動表現型解析バッテリーを開発し、これまでに報告されているものを含め 19 マウス系統の行動解析を実施した。さらにそれを R 解析によって視覚化した (図 1)。

本研究で示した 19 系統にマウスは、比較的多動傾向が認められる系統であった。そのため、R 解析では各テストバッテリーを超えて、多動のパラメーターが集積して表示されるように特徴付けられた。本方法は、各系統の特徴をつかむことができ、各マウス系統の行動異常を視覚的に取られることができた。さらにそれらのデータをもとに RDoC のマトリックスに入れて解釈することを現在試みている。現在、NHMI の HP でみるとヒトの ASD 患者を中心に、そのデータの蓄積が行われており、ASD モデルマウスの側も多面なマウスの異常行動を含めた解析データを積み重ねることが必要であろう。行動側面を考慮したモデルマウスをこのバッテリーで解析することで異常行動を RDoC の考え方を元に理解し、ヒト発達障害の理解を深める一助としたい。

掛山は、Grin1 点突然変異 (Grin1^{Rgsc174}) Mut 8 匹とコントロールマウス (CT) 8 匹の計 16 匹を一つの IntelliCage を装置内で飼育し、すなわち集団飼育状態において種々の行動解析を行ったところ、活動量については、新奇環境における活動量については、Mut 群は CT 群に比べて始めは高い活動量を示したが、すぐに低下した。翌日以降の活動量については、活動期 (暗期) において Mut 群は有意に高い活動量を示した。これらの結果から、Grin1^{Rgsc174} マウスは、集団飼育環境においても多動性を示すこと、その多動性は新奇場面において強く表出することが明らかとなった。また、二日目以降に活動期 (暗期) において高活動性を示すという表現型は、1 個体で飼育した際の home cage activity test を用いた結果と一致していた。このことから Mut 群の行動学的特徴であるとされていた高い活動量はより社会的な環境、集団飼育環境でも確かに現れると解釈することができる。次に、競争課題では、飲み場 (競争が激しい環境) における平均占有時間は CT 群に対して Mut 群の方が有意に短く、Mut 群は集団環境における競争優位性が低い結果となった。Three chamber test や social interaction test を用いた社会性行動の検討は先行研究で行われている。しかし実験手法によって結果が異なることから CT 群と Mut 群の間に異常があるかどうかは明確にはわかっていなかった。本研究において Mut 群が低い競争優位性を示したことで、CT 群との社会的

な関係において Mut 群は劣勢であり、また Grin1 遺伝子における点変異は Grin1 ミュータントマウスの社会性行動に影響を及ぼすことが確認された。以上の結果から、掛山らが構築した、集団生活条件下における活動性や競争優位性指標は発達障害を中心とする精神疾患の生物学的基盤を検証する総合解析システムであることが示された。

古市は、精神機能の調節に重要な神経栄養因子や神経ペプチドの分泌を制御する CAPS ファミリーの 3 種類のモデルマウス (CAPS2 KO、CAPS2-dex3、CAPS1 cKO) を作製し、細胞・生理・形態・行動などの表現型解析を実施した。その結果、自閉症患者で増加が見つかった本来稀なエクソン 3 欠損型選択的スプライシングサブタイプ (deletion of exon3, 以下 dex3 と称す) を発現するモデルマウス (CAPS2-dex3 マウス) を作製し、小脳での表現型を解析した。dex3 タンパク質は小脳顆粒細胞の軸索 (平行線維と上行線維) には局在せず、BDNF や NT-3 の軸索局所における輸送と分泌が低下した。また、顆粒細胞の生後増殖と移動の遅滞、虫部の低形成、平行線維 プルキンエ細胞間シナプスの微細形態と機能の異常が示された。これらの結果から、小脳顆粒細胞の軸索における CAPS2 機能の欠損は、小脳ニューロンの発達と機能を障害すると考えられる (PLoS ONE, 2014)。自閉症患者の死後脳の病理解剖では、小脳の異常が報告されており、関連性の解析が待たれる。また、社会行動の欠損を示す CAPS2 KO マウスは、不安の亢進が見られ、慢性ストレス負荷時のホルモ応答とインスリン分泌にも異常をきたすことが明らかになった (Scientific Rep, 2015)。さらに、CAPS1 については海馬を含む前脳特異的な条件的 KO (cKO) マウスを作製し、CAPS1 が成熟海馬神経回路においてグルタミン酸シナプス伝達にも必須なであることを示した (Scientific Rep, 2016)。CAPS2 に加えて、CAPS1 も室房核 Oxytocin 産生ニューロンで発現することから、今後、社会行動における機能的な役割について解析が必要であることが明らかになった。

山末は、自閉スペクトラム症についてその中核症状である社会的コミュニケーションの障害の背景を成す社会的認知の障害や脳基盤が明らかでなく、これらに対する治療法が確立されていなかったため、自閉スペクトラム症の社会的コミュニケーションの障害の背景を成す社会的認知の障害や脳基盤が明らかにし、それに対する治療薬候補物質の効果やその遺伝基盤を検討した。すなわち、自閉スペクトラム症の当事者を対象にして、遺伝子解析、脳機能画像解析、オキシトシン点鼻材の自主臨床試験を行った。その結果、自閉スペクトラム症当事者において、表情や声色を活用した他者理解の困難、他者の対人的感情を推論する困難

を定量的に評価し、その脳基盤として内側前頭前野や島皮質の活性不全を同定した。さらに、これら社会的認知の困難や脳機能不全および中核症状そのものがオキシトシン点鼻投与で改善することを示した (Brain 2014; 2015; 2015; Molecular Psychiatry 2015; Translational Psychiatry 2016)。そして、これらの社会的認知や脳機能の改善の個人差はオキシトシン受容体遺伝子多型と関連しており、オキシトシン受容体遺伝子の情報を活用することで投与後の効果発現について高精度に予測することが可能であることを示した (SCAN 2017)。以上の成果は ASD を中心にそれぞれ得意の分野に研究を進めることができた。発達障害を中心とする精神疾患を理解するためには、マウスにおいては多くの遺伝子改変マウスを使用してその分子メカニズムを理解し、さらに多面的な行動異常を理解するために、ここで示した発達障害行動表現型解析バッテリー、さらに集団生活条件下における活動性や競争優位性の解析を中心とする Intellicage のような集団行動解析システムによって解析することが必要である。そしてヒト精神疾患の診断を科学的分析によって共通な生物学的基盤に理解し、マウスを中心とした基礎研究とヒト臨床研究の知見の融合をめざし発達障害を中心とした精神疾患を総合的に理解することができるよう努力していきたい。

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 15 件)

- 1) Furuse T, Miyake K, Kohda T, Kaneda H, Hirasawa T, Yamada I, Kushida T, Kashimura M, Kobayashi K, Ishino F, Kubota T, Wakana S. Protein-restricted diet during pregnancy after insemination alters behavioral phenotypes of the progeny. *Genes Nutr*, 12:1, 2017. 査読有 (doi: 10.1186/s12263-016-0550-2)
- 2) Watanabe T, Otowa T, Abe O, Kuwabara H, Aoki Y, Natsubori T, Takao H, Kakiuchi C, Kondo K, Ikeda M, Iwata N, Kasai K, Sasaki T, Yamasue H. Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(3):496-506, 2017. 査読有 (doi: 10.1093/scan/nsw150)
- 3) Sadakata T, Shinoda Y, Ishizaki Y, Furuichi T. Analysis of gene expression in Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 2 (Cadps2) knockout cerebellum using GeneChip and KEGG pathways. *Neurosci Lett*, 639:88-93, 2017. 査読有 (doi: 10.1016/j.neulet.2016.12.068)

- 4) Yoshizaki K, Furuse T, Kimura R, Tucci V, Kaneda H, Wakana S, Osumi N. Paternal aging affects behavior in Pax6 mutant mice: a gene/environment interaction in understanding neurodevelopmental disorders. *PLoS One*, 11(11):e0166665, 2016. 査読有(doi: 10.1371/journal.pone.0166665)
- 5) Funato H, Miyoshi C, Miura I, Suzuki T, Watanabe A, Abe M, Sugiyama F, Takahashi S, Sakimura K, Hayashi Y, Liu Q, Kume K, Wakana S, Joseph S Takahashi JS, Yanagisawa M, et al. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature*, 539(7629):378-383, 2016. 査読有(doi: 10.1038/nature20142)
- 6) Hossain MS, Asano F, Fujiyama T, Miyoshi C, Sato M, Miura I, Suzuki T, Kobayashi K, Kaneda H, Wakana S, Funato H, Yanagisawa M, et al. Identification of mutations through dominant screening for obesity using C57BL/6 substrains. *Sci Rep*, 6:32453, 2016. 査読有 (doi: 10.1038/srep32453)
- 7) Liu Y, Maekawa T, Yoshida K, Furuse T, Kaneda H, Wakana S, Ishii S. ATF7 ablation prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 478(2):696-702, 2016. 査読有 (doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.009)
- 8) Shen J, Shi D, Suzuki T, Xia Z, Zhang H, Araki K, Wakana S, Takeda N, Yamamura K, Jin S, Li Z. Severe ocular phenotypes in Rbp4-deficient mice in the C57BL/6 genetic background. *Lab Invest*, 96:680-691, 2016. 査読有 (doi: 10.1038/labinvest.2016.39)
- 9) Shinoda Y, Ishii C, Fukazawa Y, Sadakata T, Ishii Y, Sano Y, Iwasato T, Itoharu S, Furuichi T. CAPS1 stabilizes the state of readily releasable synaptic vesicles to fusion competence at CA3-CA1 synapses in adult hippocampus. *Scientific Reports* 6:31540, 2016. 査読有 (doi: 10.1038/srep31540)
- 10) Hosono M, Shinoda Y, Hirano T, Ishizaki Y, Furuichi T, Sadakata T. Interaction of Ca²⁺-dependent activator protein for secretion 1 (CAPS1) with septin family proteins in mouse brain. *Neurosci Lett*. 617: 232–235, 2016. 査読有(doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.035)
- 11) 橋本亮太, 若菜茂晴. ディメンジョナルな捉え方, RDoC の紹介. *精神科*, 28(3): 221-226, 2016. 査読無 (ISSN: 1347-4790)
- 12) Mishima Y, Shinoda Y, Sadakata T, Kojima M, Wakana S, Furuichi T. Lack of stress responses to long-term effects of corticosterone in Caps2 knockout mice. *Scientific Reports*, 5:8932, 2015. 査読有 (doi: 10.1038/srep08932)
- 13) Aoki Y, Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Kawakubo Y, Kasai K, and Yamasue H. Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: a randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry*, 20(4):447-53, 2015. 査読有 (doi: 10.1038/mp.2014.74)
- 〔学会発表〕(計 18 件)
- 1) Wakana S, Furuse T. Behavioral-phenotypic characterization of mice that were exposed to abnormal methyl donor metabolism in utero. RIKEN Epigenetics in Tsukuba, 2017 年 2 月 16-17 日, 理化学研究所(茨城県・つくば市)
- 2) Yamasue H. An application of neuroimaging to satisfy unmet medical needs associated with autism spectrum disorders. JSBN-RIEMS joint Symposium "International educational symposium of prosocial behavior", 25th JSBN, 2016 年 9 月 14 日, ホテル・サンミ倶楽部(静岡県・熱海市)
- 3) 京相和貴, 宇治田和佳, 若菜茂晴, 遠藤のぞみ, 掛山正心. Grin1 ミュータントマウスの社会性行動の解析. 第 25 回日本行動神経内分泌研究会, 2016 年 9 月 13 日, ホテル・サンミ倶楽部(静岡県・熱海市)
- 4) 古瀬民生, 幸田尚, 三宅邦夫, 三浦郁生, 串田知子, 山田郁子, 柏村実生, 金田秀貴, 小林喜美男, 石野史敏, 若菜茂晴. メチオニン関連遺伝子欠損マウスを母体とした仔の行動表現型解析. 第 5 回日本 DOHaD 研究会学術集会, 2016 年 7 月 23-24, 国立成育医療研究センター(東京都・世田谷区)
- 5) Ujita W, Endo N, Ichikawa D, Saito T, Oyama H, Takeyama M. Early weaning induces high-dominance social behavior of mice under group-housed conditions. 第 39 回日本神経科学大会, 2016 年 7 月 20-22 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
- 6) Furuse T, Kohda T, Miyake K, Kushida T, Yamada I, Kashimura M, Miura I, Kaneda H, Kobayashi K, Ishino F, Wakana S. Phenotypic analysis of wild-type progeny which recipient mother carries mutation in one-carbon-metabolism related gene. 第 39 回日本神経科学大会, 2016 年 7 月 20-22 日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

- 7) 山末英典. 遺伝子情報による自閉スペクトラム症に対するオキシトシン投与効果の予測. 神経科学学会との合同シンポジウム: 脳科学から見た自閉スペクトラム症 第46回日本神経精神薬理学会年会, 2016年7月2日, Seoul (Korea)
- 8) 若菜茂晴, 古瀬民生, 山田郁子, 串田知子, 柏村実生. ヒト精神疾患モデルマウス行動表現型のRDoC (Research Domain of Criteria) マトリックスへの試み. 第63回日本実験動物学会総会, 2016年5月18-20日, ミューザ川崎 (神奈川県・横浜市)
- 9) 若菜茂晴. マウス表現型解析の標準化と疾患モデルマウス開発への新たな展開. 慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座セミナー, 2016年4月26日, 慶應義塾大学信濃町キャンパス (東京都・新宿区)
- 10) Yamasue H. Developing Oxytocin as a Candidate for Novel Therapeutics of Autistic Deficits in Social Interaction and Communications. State of the Art lecture10, WPAIC2015, 2015年11月22日, Taipei (Taiwan)
- 11) Wakana S. Dissemination of the standardized phenotyping, resources and data in mice from RIKEN BRC for the advancement of biomedical research. IMPC International Symposium in Yokohama, 2015年11月12日, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市)
- 12) Wakana S, Yamada I, Kashimura M, Kushida T, Furuse T. Challenging to RDoC matrix in behavior phenotype of mouse models for human psychiatric disorders. 29th International Mammalian Genome Conference, 2015年11月9日, 横浜市開港記念会館 (神奈川県・横浜市)
- 13) 掛山正心. マウスを用いた前頭野依存性行動モデル: 高次学習から実行機能へ. 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シンポジウム, 2015年9月24日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区)
- 14) Furuichi T, Shinoda Y, Sadakata T. Animal models of autism spectrum disorders: CAPS2 is critical for proper brain development and social behavior. International Symposium of the Center for Animal Disease Models 2015, 2015年7月21日, 学士会館 (東京都・千代田区)
- 15) Wakana S. Introduction to the Japan Mouse Clinic and challenging for RDoC matrix based mouse behavior phenotype. ICS Seminar, 2014年11月14日, Illkirch (France)
- 16) 古市貞一. 自閉症スペクトラム障害関連の遺伝的な変異や多様性をもった動物モデル. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学学会大会. 2014年9月30日, 奈良県文化会館・新公会堂 (奈良県・奈良市)
- 17) Wakana S. Introduction of the Japan Mouse Clinic and challenging of mouse behavior phenotyping. KRIBB Seminar, 2014年9月24日, Daejeon (Korea)
- 18) Wakana S. Challenging to RDoC matrix chart in the phenotypes of Grin1Rgsc174 mouse. KOMP2/IMPC Annual Consortium Meeting, 2014年7月1日, Washington DC (USA)

〔図書〕 (計3件)

- 1) 伊川正人, 高橋智, 若菜茂晴 編集. 実験医学別冊マウス表現型解析スタンダード, 羊土社, 2016, pp1-347
- 2) 山末英典. “自閉症スペクトラム症とオキシトシン” Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2016, 中外医学社, 2016, pp206-211
- 3) 山末英典. “自閉症スペクトラム症の脳画像研究”. Clinical Neuroscience vol.33 no.2: 192-195, 中外医学社, 2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

若菜 茂晴 (WAKANA, Shigeharu)
国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・チームリーダー
研究者番号: 90192434

(2) 研究分担者

掛山 正心 (KAKEYAMA, Masaki)
早稲田大学・人間科学学術院・教授
研究者番号: 30353535

古市 貞一 (FURUICHI, Teiichi)
東京理科大学・理工学部応用生物科学科・教授
研究者番号: 50219094

山末 英典 (YAMASUE, Hidenori)
浜松医科大学・医学部精神医学・教授
研究者番号: 80436493

(3) 連携研究者

榎屋 啓志 (MASUYA, Hiroshi)
国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・ユニットリーダー
研究者番号: 40321814

(4) 研究協力者