

令和元年5月15日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05132

研究課題名(和文) 精神疾患に関わるストレスによる前頭前皮質の機能形態変化のメカニズムと意義の解明

研究課題名(英文) Roles and mechanisms of stress-induced functional and structural alterations of prefrontal cortex

研究代表者

古屋敷 智之 (FURUYASHIKI, Tomoyuki)

神戸大学・医学研究科・教授

研究者番号：20362478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：社会からのストレスは抑うつなど情動変化を誘導し、精神疾患のリスク因子となるが、その実態には不明な点が多い。本研究ではマウスの社会挫折ストレスを用い、単回ストレスがドパミンD1受容体を介して内側前頭前皮質の神経突起増生とともにストレス抵抗性を増強すること、反復ストレスが自然免疫受容体TLR2/4を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、神経突起退縮とともにうつ様行動を誘導することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、単回ストレスと反復ストレスの作用の違いを神経細胞の形態的可塑性に着目して明らかにし、さらにストレスによる情動変容にミクログリア活性化を中心とする脳内炎症反応が重要であることを世界に先駆けて立証した。この成果はストレスの生物学的基盤について概念的な進歩を与えると同時に、ストレスの各作用を選択的に制御することが精神疾患創薬に不可欠であること、ミクログリアや炎症関連分子が精神疾患の新たな標的となることを提唱するもので、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Social stress often induces emotional alterations such as depression, and can be a risk factor for mental illness. However, the mechanism remains elusive. Using a mouse model of social defeat stress, here we found that single stress exposure induces dendritic hypertrophy of prefrontal neurons associated with stress resilience through dopamine D1 receptor, whereas repeated stress exposure activates prefrontal microglia through innate immune receptors TLR2/4 and consequently leads to dendritic atrophy of prefrontal neurons and depression-like behavior.

研究分野：薬理学、ストレス・精神疾患の橋渡し研究

キーワード：薬理学 神経科学 ストレス うつ病 前頭前皮質

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

社会的挫折や孤独から受けるストレスは、うつ状態や不安亢進など情動変化を引き起こし、うつ病など精神疾患のリスク因子となる。しかしストレスによる脳機能変化の分子・神経回路基盤には不明な点が多い。拘束ストレスを受けたげっ歯類の脳内や精神疾患患者の末梢血中で炎症関連分子が上昇しているが、その意義は不明であった。研究代表者らは、マウスうつ病モデルとされる社会挫折ストレス（以下ストレスと略する）で、単回ストレスが内側前頭前皮質（medial prefrontal cortex; mPFC）に投射するドーパミン系を活性化しストレス抵抗性を増強すること、反復ストレスが脳内で炎症関連分子 PGE₂ の産生とその受容体 EP1 の活性化を介して mPFC ドーパミン系を抑制し、社会的忌避行動などうつ様の情動変化を促すことを示した。これらの結果は、単回ストレスと反復ストレスの作用の違いとストレスによる情動変化における脳内炎症反応の関与を世界に先駆けて示したが、その実態は不明であった。

2. 研究の目的

マウスの社会挫折ストレスモデルと脳領域・細胞種選択的な遺伝子発現操作などを駆使し、単回ストレスによる mPFC ドーパミン系活性化の働きと反復ストレスによる脳内炎症反応のメカニズムと機能的意義を解明し、ストレスに着目した新たな精神疾患創薬戦略を提唱する。

3. 研究の方法

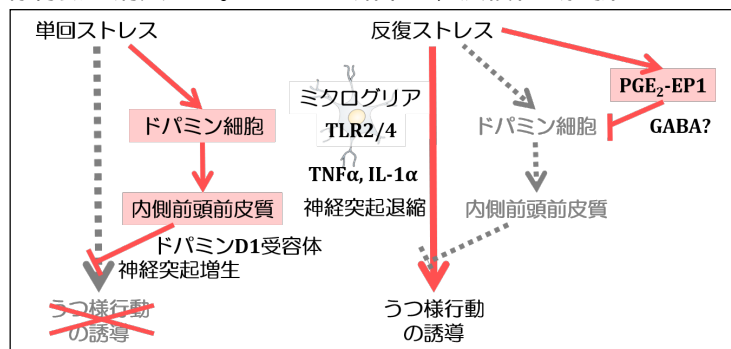
マウスの反復社会挫折ストレスモデルでは、C57BL/6 遺伝背景の成体雄マウスを体格が優位で攻撃性の強い ICR 遺伝背景の成体雄マウスからの攻撃に 1 日 10 分間、単回あるいは 10 回反復して暴露する。この反復ストレスは、新規マウスからの社会忌避行動、高架式十字迷路での不安様行動、attentional set shifting 課題における行動柔軟性の減弱といった多様なうつ様行動を誘導する。これらの行動変化の少なくとも一部が抗うつ薬の反復投与により改善することから、マウスうつ病モデルとして使われている。また単回ストレスでは社会忌避行動など主要な行動変化が起こらないことから、ストレスの反復が行動変化に重要である。

4. 研究成果

ストレスに関わるドーパミン受容体を同定するため、定量的 RT-PCR と免疫染色を用いてドーパミン受容体の発現量を調べた。その結果、反復社会挫折ストレスがドーパミン D1 受容体の発現を選択的に抑制することを見出した。さらに人工 miRNA を発現するアデノ随伴ウイルスを mPFC に注入して、ドーパミン D1 受容体の発現を抑制したところ、社会挫折ストレスによるうつ様行動の発現が亢進した。特に単回社会挫折ストレスでは通常うつ様行動は生じないが、mPFC のドーパミン D1 受容体の発現を抑制したマウスではうつ様行動が生じた。mPFC の神経細胞におけるドーパミン D1 受容体依存的な ERK リン酸化は、単回の社会挫折ストレスにより顕著に誘導された。さらに単回の社会挫折ストレスでは、ドーパミン D1 受容体依存的に mPFC 神経細胞の樹状突起が増生していた。これらの結果から、mPFC 神経細胞のドーパミン D1 受容体は単回のストレスで活性化され、樹状突起の増生とともに、ストレス抵抗性を高めることが示された（図左側）。

一方で mPFC 神経細胞のドーパミン D1 受容体の発現を抑制しても、反復社会挫折ストレスによる樹状突起退縮には影響せず、別のメカニズムの関与が推測された。我々は反復社会挫折ストレス後の mPFC で S100A8 と S100A9 の mRNA 発現が亢進することを見出した。S100A8 と S100A9 はヘテロ二量体を形成し、自然免疫受容体の Toll-like receptor (TLR) 4 さらに TLR2 の内因性リガンドとして働くことが示唆されている。古屋敷らは TLR2 と TLR4 の二重欠損マウス（TLR2/4 欠損マウス）では反復社会挫折ストレスによるうつ様行動が消失することを見出した。このマウスでは、反復社会挫折ストレスによる mPFC 神経細胞の樹状突起退縮や応答性減弱も抑制された。TLR2/4 は脳内ではミクログリアに強く発現している。反復社会挫折ストレスは mPFC など特定の脳領域でミクログリアを活性化するが、このミクログリア活性化は TLR2/4 依存的であった。そこで TLR2/4 の発現を mPFC のミクログリアに選択的に抑制したところ、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動は消失した。mPFC のミクログリアに選択的な網羅的遺伝子発現解析では、反復社会挫折ストレスは TLR2/4 依存的に炎症性サイトカインである TNF α と IL1 α の発現を誘導していた。さらにこれらの分子の中和抗体を mPFC に注入すると、反復社会挫折ストレスによるうつ様行動が消失した。これらの結果は、反復社会挫折ストレスが自然免疫受容体の TLR2/4 を介して mPFC のミクログリアを活性化し、mPFC 神経細胞の樹状突起退縮や応答性減弱、うつ様行動を誘導することを示している（図右側）。

以上の成果をまとめると、ストレスはその条件に応じて、ドーパミン D1 受容体や炎症性サイトカインの下流で異なる分子機序を活性化し、mPFC 神経細胞



胞の異なる機能形態変化を誘導することが推測される。今後はこれらの分子機序を解明し、mPFC 神経細胞の機能形態変化に直接働きかける分子操作技術を開発することで、うつ病などストレス関連疾患の克服に繋げたい。

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 22 件)

1. Furuyashiki T, Akiyama S, Kitaoka S. Roles of multiple lipid mediators in stress and depression. *Int Immunol* Epub ahead of print (2019). doi: 10.1093/intimm/dxz023. (査読有)
2. Okamura S, Nagai H, Numa C, Nagai M, Shinohara R, Furuyashiki T. Social defeat stress induces phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in the leptomeninges in mice. *Neuropsychopharmacol Rep* Epub ahead of print (2019). doi: 10.1002/npr2.12051. (査読有)
3. Ano Y, Ayabe T, Ohya R, Kondo K, Kitaoka S, Furuyashiki T. Tryptophan-tyrosine dipeptide improves memory modulating the dopamine system. *Nutrients* 11, pii: E348 (2019). doi: 10.3390/nu11020348. (査読有)
4. Ano Y, Hoshi A, Ayabe T, Ohya R, Uchida S, Yamada K, Kondo K, Kitaoka S, Furuyashiki T. Iso- α -acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation. *FASEB J* Epub ahead of print (2019). doi: 10.1096/fj.201801868RR. (査読有)
5. Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, Segi-Nishida E, Imoto Y, Ogawa A, Nakano F, Tomohiro A, Nakayama K, Taniguchi M, Mimori-Kiyosue Y, Kakizuka A, Narumiya S, Furuyashiki T. The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron* 99, 464-479 (2018). doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.035. (査読有)
6. Higashida S, Nagai H, Nakayama K, Shinohara R, Taniguchi M, Nagai M, Hikida T, Yawata S, Ago Y, Kitaoka S, Narumiya S, Furuyashiki T. Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety. *Sci Rep* 8, 10454 (2018). doi: 10.1038/s41598-018-28803-1. (査読有)
7. Sumitomo A, Yukitake H, Hirai K, Horike K, Ueta K, Chung Y, Warabi E, Yanagawa T, Kitaoka S, Furuyashiki T, Narumiya S, Hirano T, Niwa M, Sibille E, Hikida T, Sakurai T, Ishizuka K, Sawa A, Tomoda T. Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons. *Hum Mol Genet* 27, 3165-3176 (2018). doi: 10.1093/hmg/ddy219. (査読有)
8. Shinohara R, Taniguchi M, Ehrlich AT, Yokogawa K, Deguchi Y, Cherasse Y, Lazarus M, Urade Y, Ogawa A, Kitaoka S, Sawa A, Narumiya S, Furuyashiki T. Dopamine D1 receptor subtype mediates acute stress-induced dendritic growth in excitatory neurons of the medial prefrontal cortex and contributes to suppression of stress susceptibility in mice. *Mol Psychiatry* 23, 1717-1730 (2018). doi: 10.1038/mp.2017.177. (査読有)
9. Ota H, Katanosaka K, Murase S, Furuyashiki T, Narumiya S, Mizumura K. EP2 receptor plays pivotal roles in generating mechanical hyperalgesia after lengthening contractions. *Scand J Med Sci Sports* 28, 826-833 (2018). doi: 10.1111/sms.12954. (査読有)
10. Ibi M, Liu J, Arakawa N, Kitaoka S, Kawaji A, Matsuda KI, Iwata K, Matsumoto M, Katsuyama M, Zhu K, Teramukai S, Furuyashiki T, Yabe-Nishimura C. Depressive-like behaviors are regulated by NOX1/NADPH oxidase by redox modification of NMDA receptor 1. *J Neurosci* 37, 4200-4212 (2017). doi: 10.1523/JNEUROSCI.2988-16.2017. (査読有)
11. Kawano Y, Fukui C, Shinohara M, Wakahashi K, Ishii S, Suzuki T, Sato M, Asada N, Kawano H, Minagawa K, Sada A, Furuyashiki T, Uematsu S, Akira S, Uede T, Narumiya S, Matsui T, Katayama Y. G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes antimobilizing functions of neutrophils via PGE2. *Blood* 129, 587-597 (2017). doi: 10.1182/blood-2016-07-725754. (査読有)
12. Deguchi Y, Harada M, Shinohara R, Lazarus M, Cherasse Y, Urade Y, Yamada D, Sekiguchi M, Watanabe D, Furuyashiki T, Narumiya S. mDia and ROCK mediate actin-dependent presynaptic remodeling regulating synaptic efficacy and anxiety. *Cell Rep* 17, 2405-2417 (2016). doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.088. (査読有)
13. Ma N, Ma Y, Nakashima A, Kikkawa U, Furuyashiki T. The loss of Lam2 and Npr2-Npr3 diminishes the vacuolar localization of Gtr1-Gtr2 and disinhibits TORC1 activity in fission yeast. *PLoS One* 11, e0156239 (2016). (査読有)
14. Qingyun, Ma Y, Kato T, Furuyashiki T. Genetic interactions among AMPK catalytic subunit Ssp2 and glycogen synthase kinases Gsk3 and Gsk31 in Schizosaccharomyces Pombe. *Kobe J Med Sci* 62, E70-E78 (2016). (査読有)
15. 永井裕崇, 古屋敷智之. 「ストレスによる脳組織リモデリング：神経形態変化と炎症反応」の章担当. *Clinical Neuroscience*, 36 巻 1421-1424 ページ (2018). (査読無)
16. 轟翔, 北岡志保, 永井裕崇, 古屋敷智之. 「アラキドン酸」の項担当. *脳科学辞典* <http://bsd.neuroinf.jp/wiki/アラキドン酸> (2018). (査読有)
17. 谷口将之, 篠原亮太, 古屋敷智之. 「ストレス抵抗性における内側前頭前皮質ドーパミン系の役割と神経細胞形態変化の関与」の章担当. *日本生物学的精神医学会誌*, 29 巻 27-33 ペー

- ジ (2018). (査読無)
18. 古屋敷智之. 「次世代の薬理学を担う根本問題を探して」の章担当. *日本薬理学雑誌*, 151 巻 91-92 ページ (2018). (査読無)
 19. 北岡志保, 古屋敷智之. 「ストレスによる脳内炎症: 現在の理解と今後の展望」の章担当. *炎症と免疫*, 26 巻 73-77 ページ (2018). (査読無)
 20. 北岡志保, 古屋敷智之. 「ストレス・うつにおける炎症反応の役割」の章担当. *ファルマシア*, 53 巻 681-685 ページ (2017). (査読無)
 21. 北岡志保, 古屋敷智之. 「ストレスによる情動変容の誘導における炎症の役割」の章担当. *心身医学*, 57 巻, 922-928 ページ (2017). (査読無)
 22. 篠原亮太, 北岡志保, 古屋敷智之. 「ストレスによる行動変化におけるドパミン系とミクログリア由来の炎症関連分子の役割」の章担当. *日本疼痛学会誌*, 31 巻, 1-8 ページ (2016). (査読無)

[学会発表](計 56 件)

1. 古屋敷智之 「Roles of the innate immune receptors TLR2/4 in stress-induced behavioral changes」第 2 回山梨大学先端脳科学特別教育プログラム国際シンポジウム, 2018 年 11 月 29 日, 山梨大学大村記念ホール (甲府市). 【招待】
2. 古屋敷智之 「Roles of neuroinflammation in stress-induced behaviors」Young Glia, 2018 年 10 月 1 日, Technik Museum Speyer (独国 Speyer).
3. 古屋敷智之 「Biphasic morphological and behavioral effects of social defeat stress」神戸大学シグナル伝達医学シンポジウム「The cutting edge of basic and translational neuroscience」, 2018 年 7 月 9 日, 神戸大学医学部神緑会館 (神戸市).
4. 古屋敷智之 「Roles and actions of neural inflammation-related molecules in repeated social defeat stress-induced behavioral changes in mice」第 18 回国際基礎臨床薬理学会・シンポジウム, 2018 年 7 月 4 日, 京都国際会館 (京都市).
5. 古屋敷智之 「The expanding role of prostaglandins in the brain: From sickness symptoms to stress-related behaviors」第 18 回国際基礎臨床薬理学会・ランチョンセミナー (小野薬品), 2018 年 7 月 3 日, 京都国際会館 (京都市). 【招待】
6. 古屋敷智之 「Molecular and neural circuit mechanisms underlying stress and resilience」The 4th RIKEN/Karolinska Institutet/SciLifeLab Joint Symposium, 2017 年 11 月 16 日, 神戸大学統合研究拠点 (神戸市). 【招待】
7. 古屋敷智之 「Repeated stress-induced shift from adaptive to maladaptive stress responses in the medial prefrontal cortex」神戸大学シグナル伝達医学シンポジウム「Translational Researches on Mental Illnesses」, 2017 年 7 月 25 日, 神戸大学医学部附属病院 (神戸市).
8. 古屋敷智之 「Molecular and cellular correlates of stress in medial prefrontal cortex」International Joint Symposium in Kobe, 2017 年 3 月 13 日, 神戸大学シスメックスホール (神戸市). 【招待】
9. 古屋敷智之 「Molecular and neural-circuit mechanisms underlying social stress-induced emotional changes; implications for drug development for mental illnesses」Joint Symposium of Kobe University and Excellent Scientists domestic and overseas, 2017 年 2 月 25 日, 神戸大学シスメックスホール (神戸市). 【招待】
10. 古屋敷智之 「Characterising mechanisms of sensory perception: basic science and psychiatric treatment implications」UK-Japan Frontiers of Science Symposium, 2016 年 11 月 8 日, Chicheley Hall (英国 Buckinghamshire). 【招待】
11. 篠原亮太, 谷口将之, エーリックアリザ, 横川賢多朗, 出口雄一, 小川惇史, 北岡志保, 澤明, 成宮周, 古屋敷智之 「Dopamine D1 receptor in the medial prefrontal cortex mediates behavioral resilience under stress in mice」CINP 2016 Seoul World Congress, 2016 年 7 月 3 日, COEX (韓国ソウル).
12. 北岡志保, 轟翔, 田中昂平, 小川惇史, 友廣彩夏, 中山和紀, 井本有基, 瀬木—西田恵里, 成宮周, 古屋敷智之 「Innate immune molecules activate microglia in mPFC to induce neuronal and emotional changes in mice」CINP 2016 Seoul World Congress, 2016 年 7 月 3 日, COEX (韓国ソウル).
13. 古屋敷智之 「大学人を目指す ~ 自問自答のすすめ ~」第 92 回日本薬理学会年会・若手薬理学研究者の未来に向けたキャリア形成セミナー, 2019 年 3 月 14 日, 大阪府立国際会議場 (大阪市). 【招待】
14. 古屋敷智之 「ストレス関連行動の脳科学と創薬への展望」第 1 回神戸大学・神戸薬科大学合同シンポジウム, 2019 年 2 月 22 日, 神戸大学医学研究科 (神戸市).
15. 古屋敷智之 「Stress-induced prefrontal remodeling and its behavioral consequences」富山大学最先端脳科学セミナー, 2019 年 2 月 1 日, 富山大学医学部 (富山市). 【招待】
16. 古屋敷智之 「Stress-induced remodeling of prefrontal neurons in adult mice and its mechanisms」2018 年度遺伝研研究会「Circuit construction in the mammalian brain」, 2018 年 12 月 20 日, 国立遺伝学研究所 (三島市). 【招待】
17. 古屋敷智之 「Roles of microglia for repeated stress-induced behavioral changes」武田薬品工業リ

- サーチ免疫ユニットシンポジウム, 2018年12月17日, 武田薬品工業株式会社湘南研究所 (藤沢市).【招待】
18. 古屋敷智之「ストレスの脳科学と今後の展望」京都大学大学院医学研究科セミナー, 2018年11月20日, 京都大学医学研究科(京都市).【招待】
 19. 古屋敷智之「ストレスによる脳機能変化 - ストレスを標的としたうつ病治療を目指して - 」第234回生命科学フォーラム, 2018年11月9日, 日本記者クラブ(東京都).【招待】
 20. 古屋敷智之「Stress-induced prefrontal remodeling and its behavioral consequences」筑波大学IISセミナー, 2018年10月31日, 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(つくば市).
 21. 古屋敷智之「Stress-induced prefrontal remodeling and its molecular and cellular mechanisms」京都大学大学院医学研究科神経科学教育コース, 2018年10月22日, 京都大学医学研究科(京都市).【招待】
 22. 古屋敷智之「ストレスによる情動変容を担う分子・神経回路基盤」和歌山県立医科大学・大学院医学研究科特別講義, 2018年10月19日, 和歌山県立医科大学(和歌山市).【招待】
 23. 古屋敷智之「社会挫折ストレスによる情動変容と自然免疫系の関与」2018年度遺伝研研究会「遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム」, 2018年9月28日, 国立遺伝学研究所(三島市).【招待】
 24. 古屋敷智之「ストレスによる情動変容を司る脳組織リモデリング」第3回疾患神経科学研究会, 2018年9月2日, 富士フィルム和光純薬湯河原研修所(熱海市).【招待】
 25. 古屋敷智之「社会的ストレスの脳機能への影響の多様性と分子・神経回路基盤」第2回和光-精神神経懇話会, 2018年8月26日, 富士フィルム和光純薬湯河原研修所(熱海市).【招待】
 26. 古屋敷智之「社会挫折ストレスによる脳内の組織学的変化とその役割」第43回組織細胞化学講習会・ランチョンセミナー, 2018年8月3日, なら100年会館(奈良市).【招待】
 27. 古屋敷智之「Roles and activation mechanisms of innate immunity pathway in the medial prefrontal cortex in repeated social defeat stress」第41回日本神経科学大会・シンポジウム, 2018年7月29日, 神戸コンベンションセンター(神戸市).【招待】
 28. 古屋敷智之「ストレスとうつ病を科学する」全国大学保健管理協会近畿地方部会・保健師看護師班研究集会・総会特別講演, 2018年7月26日, 神戸大学百年記念館(神戸市).【招待】
 29. 古屋敷智之「ストレスによるこころの変化を担うメカニズムと精神疾患創薬への可能性」神戸大学・徳島大学・兵庫県立大学合同シンポジウム「産学連携による国際的卓越研究拠点の創設とその未来」先端研究発表, 2018年6月15日, 神戸大学医学部会館シスメックスホール(神戸市).
 30. 古屋敷智之「ストレスによる情動変容を担う分子・神経回路基盤」徳島大学選定クラスター「難治性神経・精神疾患克服を目指す脳科学研究クラスターの形成と共同研究ネットワークの構築」講演会・特別講演, 2018年2月19日, 神山温泉(徳島県).【招待】
 31. 古屋敷智之「薬理学者から見た医学研究の展望」2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)「次世代MD scientistが世界で活躍するために為すべきこと」, 2017年12月9日, 神戸国際会議場(神戸市).【招待】
 32. 古屋敷智之「Roles of neuroinflammation in repeated stress-induced behavioral changes」第22回グリア研究会・ランチョンセミナー, 2017年12月2日, ミッドランドスクエア(名古屋市).【招待】
 33. 古屋敷智之「ストレスとレジリエンスを司る分子・神経回路基盤と創薬への可能性」大日本住友製薬株式会社講演, 2017年11月9日, 住友化学12号館(大阪市).【招待】
 34. 古屋敷智之「ストレスとレジリエンスを司る分子・神経回路基盤と創薬への可能性」第137回日本薬理学会関東部会・特別講演, 2017年10月28日, 日本医科大学(東京都).【招待】
 35. 古屋敷智之「ストレス抵抗性とその破綻を司る内側前頭前皮質神経回路の再編成」生理学研究所研究会「先天的と後天的なメカニズム融合による情動・行動の理解と制御」, 2017年10月10日, 生理学研究所(東岡崎市).【招待】
 36. 古屋敷智之「ストレスとレジリエンスを司る分子・神経回路基盤と創薬への可能性」, 神戸ポートアイランド創薬フォーラム, 2017年10月2日, 神戸臨床研究情報センター(神戸市).【招待】
 37. 古屋敷智之「動物モデルを用いたストレスの分子・細胞バイオマーカーの探索と臨床応用への可能性」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2017・シンポジウム, 2017年9月30日, 札幌コンベンションセンター(札幌市).【招待】
 38. 古屋敷智之「ストレスによる情動変容とレジリエンスを司る脳内基盤」国立精神・神経医療研究センター疾病研究第三部・気分障害先端治療センター講演, 2017年9月26日, 国立精神・神経医療研究センター(東京都).【招待】
 39. 古屋敷智之「The interaction between prefrontal and monoaminergic functions under repeated social defeat stress」第60回日本神経化学学会大会・シンポジウム, 2017年9月7日, 仙台国際センター(仙台市).【招待】
 40. 古屋敷智之「ストレスとレジリエンスを司る分子・神経回路基盤」第4回包括的緩和医療科学学術研究会・第5回Tokyo疼痛緩和次世代研究会合同研究会, 2017年8月27日, 品川区(東京都).【招待】

41. 古屋敷智之「ストレス抵抗性とその破綻を司る分子・神経回路基盤」キリン株式会社 R&D 本部・健康技術研究所講演, 2017 年 8 月 23 日, キリン株式会社 R&D 本部・健康技術研究所(横浜市).【招待】
42. 古屋敷智之「A role of TLR-mediated neuroinflammation in repeated social defeat stress」第 40 回日本神経科学大会・シンポジウム, 2017 年 7 月 22 日, 幕張メッセ(千葉県).
43. 古屋敷智之「文理融合による「こころの生涯健康学」研究の創成」神戸大学先端融合研究環新規プロジェクトキックオフシンポジウム, 2017 年 5 月 15 日, 神戸大学百年記念館(神戸市).
44. 古屋敷智之「A crosstalk between prostaglandins and innate immune molecules in stress and depression」第 90 回日本薬理学会年会・シンポジウム, 2017 年 3 月 16 日, 長崎ブリックホール(長崎市).【招待】
45. 古屋敷智之「ストレス抵抗性とその破綻を司る分子・神経回路基盤」神戸薬科大学・特別研究セミナー, 2017 年 2 月 13 日, 神戸薬科大学(神戸市).【招待】
46. 古屋敷智之「Multiple mechanisms underlying stress-induced behavioral changes」名古屋大学環境医学研究所特別講演, 2017 年 2 月 3 日, 名古屋大学環境医学研究所(名古屋市).【招待】
47. 古屋敷智之「ストレスによる情動変化を担う分子・神経回路基盤」第 1 回神戸理研・神戸大学合同シンポジウム, 2016 年 12 月 26 日, 神戸大学医学部神緑会館(神戸市).
48. 古屋敷智之「Neural mechanisms regulating social stress-induced behavioral changes」富山大学大学院特別講義, 2016 年 12 月 4 日, 富山大学生命科学先端研究ユニット(富山市).【招待】
49. 古屋敷智之「マウスの社会挫折ストレスによる情動変化を担う分子・神経回路基盤」2016 年医療心理懇話会, 2016 年 11 月 3 日, フクラシア東京(東京都).【招待】
50. 古屋敷智之「反復ストレスによる情動変化を担う炎症関連分子の機能的多様性と精神疾患創薬への意義」生理学研究所研究会「神経回路研究と精神疾患研究の連合による情動機構解明」, 2016 年 10 月 18 日, 生理学研究所(東岡崎市).【招待】
51. 古屋敷智之「ストレス・レジリエンスとその破綻のメカニズム」第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会合同年会・シンポジウム, 2016 年 9 月 10 日, 福岡国際会議場(福岡市).【招待】
52. 古屋敷智之「ストレスと脳内炎症様変化」第 36 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2016 年 8 月 19 日, 北海道大学薬学研究院(札幌市).【招待】
53. 古屋敷智之「ストレスによる前頭前皮質の神経回路リモデリングと情動変容: 神経細胞とミクログリアを介したメカニズム」大塚製薬株式会社中枢神経疾患研究所講演会, 2016 年 8 月 8 日, 大塚製薬株式会社中枢神経疾患研究所(徳島県).【招待】
54. 古屋敷智之「ストレスの多様性に迫る」星薬科大学薬理学教室・卒論研修セミナー, 2016 年 8 月 5 日, 立川プリンスホテル(長野県).【招待】
55. 古屋敷智之「ストレスによる行動変化の分子・神経回路基盤」岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・大学院特別講義, 2016 年 7 月 14 日, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(岡山市).【招待】
56. 古屋敷智之「マウスの反復社会挫折ストレスによる情動変容における自然免疫分子の役割」第 57 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会・シンポジウム, 2016 年 6 月 5 日, 仙台国際センター(仙台市).【招待】

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 北岡 志保

ローマ字氏名: KITAOKA Shiho

所属研究機関名: 神戸大学大学院

部局名: 医学研究科

職名: 講師

研究者番号(8桁): 00545246

(2) 研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。