

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K08948

研究課題名(和文) 内因性代謝産物の変動に着目した自閉症スペクトラム症の早期診断バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Perspective biological makers for autism spectrum disorders: focus on essential amino acid and its metabolites.

研究代表者

村上 由希 (MURAKAMI, Yuki)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：50580106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、環境因子あるいは遺伝的素因によって発症する自閉スペクトラム症(ASD)モデル動物を作製し、内因性代謝産物の変動から、ASDの早期診断マーカー候補を探索することを主たる目的に実施された。本研究により、遺伝的素因によって発症するASD/注意欠如多動性障害を併発したモデル動物において、幼若期から必須アミノ酸であるトリプトファン(TRP)代謝産物が変動していることが明らかになった。また環境要因である母体炎症によってもTRP代謝産物が変動していることが明らかになった。これらの結果から、内因性代謝産物が客観的診断マーカーとして有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症(ASD)は神経発達症の一つで、生涯に渡って続く障害である。診断方法は専門的な医師による面接や保護者からの発育状態の聞き取りなど行動観察によるところが大きく、客観的診断マーカーはほとんど明らかにされていない。本研究の成果は、必須アミノ酸という重要な栄養素とその代謝産物がASDの病態に関与している可能性と、それらの測定が診断マーカーとして有用である可能性を示したことである。

研究成果の概要(英文)：Autism spectrum disorder (ASD) is one of the most common neurodevelopmental disorders. The diagnosis for ASD is often challenging because these diagnostic approaches are less objective and time consuming. Thus, an appropriate diagnosis needs to consider the applicability of the diagnostic approach. We measured the levels of kynurenine pathway(KP) metabolites in the serum of ASD models mice to assess the potential of KP metabolites as predictive peripheral biomarkers for neurodevelopmental disorders. We found genetical ASD model mice showed drastic changes in KP metabolite concentrations. We also found maternal inflammation dramatically changed KP metabolites in maternal serum, pointing to the ability of kynurenine to cross the placenta and change the KP metabolites which are affected as neuroactive compounds in the fetal brain. Our results suggested that KP metabolites are potential diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders.

研究分野：病態解析医学

キーワード：自閉スペクトラム症 アミノ酸代謝 炎症

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder; ASD) は神経発達症に分類され、生涯に渡って続く障害である。ヒトの家系解析により、多くの ASD 原因遺伝子が同定されており、遺伝的素因が大きく関与すると考えられている。一方で、遺伝的素因だけではなく、生育環境因子の影響を強く受け、発症することが疫学研究により示唆されている。生育環境因子として、母体のストレス、感染による炎症や胎生期の栄養状態の重要性が明らかになっている。ASD 児は7歳までにどれだけコミュニケーション可能な言語能力を獲得できるかにより、大きく予後が異なると言われており、早期発見が重要である。しかし、その診断は脳の画像診断による試みがなされているものの未だに専門医師による行動観察法に頼るところが大きく、血中の客観的診断マーカーについてはほとんど同定されていない。

2. 研究の目的

本研究は、胎生期の生育環境因子、特に母体のストレスや炎症と、遺伝的素因である ASD 原因遺伝子に着目する。生育環境因子、遺伝的素因のどちらか、あるいは両方の組み合わせによって発症する ASD モデル動物を作製し、これらの動物における内因性代謝産物の変動を明らかにすることを第一目的とした。また ASD モデル動物における行動異常と内因性代謝産物や神経伝達物質の動態との相関を明らかにすることで、ASD 早期診断のための血清中における新規バイオマーカー候補探索と複数の内因性代謝産物変動のプロファイリングによる診断法の確立を目標とした。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

本研究では、遺伝的素因による影響を調べるため、近年、新たに ASD の原因遺伝子として同定された *PTCHD1* 遺伝子を欠損した動物を作製した。さらに生育環境因子による影響を調べるため、妊娠マウスにおいて、炎症性サイトカインを持続的に発現する母体免疫賦活化 (Maternal immune activation; MIA) モデル動物を作製した。C57BL/6J 系マウスは日本エスエルシー株式会社 (静岡) より購入し、使用した。室温 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ で、明暗サイクル (明期 8:00-20:00) の実験動物室内で飼育し、餌は自由摂取させた。8-15 週齢の雌マウスに、雄マウスを暗期に入る前に同居させ、翌朝、膣線を確認できた雌マウスを胎生 0.5 日 (E0.5) とした。E12.5 で、炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -17A を持続発現する Plasmid をハイドロダイナミクス法により遺伝子導入した。サイトカインの発現量は、ELISA 法により確認した。

(2) 各種行動試験

① オープンフィールド試験

基本的行動量や不安様傾向、新奇環境への馴化を調べるために、オープンフィールド試験 (Open filed test; OFT) を行った。測定には、Anymaze video-tracking system (Stoelting Co., Wood Dale, IL) を用いた。新奇で広く明るい環境であるオープンフィールド (40 x 40 cm) の中にマウスを入れ、自由に探索させ、一定時間内 (10 分間) のフィールド内の移動距離を測定した。さらに中央部への滞在時間を測定することで、不安様行動を観察した。24 時間後に同じフィールド内へ再び、動物を入れ、移動距離を測定し、前日の移動距離と比較することで、馴化の指標とした。

② 断崖回避試験

実験装置は、灰色アクリル製ボックス (40 x 40 x 30 cm) と 1L ビーカー (直径 11 cm, 高さ 15 cm) を用い、ボックス内の中央部に 1L ビーカーを逆さに固定して使用した。ビーカー底面の中央部の照度が 0.8-0.9 lux となるように照明を設定した。ビーカー中央部にマウスを置き、飛び降りるまでの時間 (jumping latency) を測定し、これを衝動性の指標とした。最大測定時間は 5 分間とした。

③ Y 字迷路試験

短期記憶ならびに自発交替行動を評価するために Y 字迷路試験 (Y-maze) を行った。マウスを Y 字迷路のいずれかの Arm の先端に置き、8 分間にわたって、迷路内を自由に探索させ、マウスが移動した Arm の位置を記録した。マウスが測定時間内に移動した Arm 数を Total arm entries とした。さらに連続して異なる 3 つの Arm を選択した組合せを調べ、Percent alternation を算出した。

④ 新奇物体認識試験

実験装置は、灰色アクリル製ボックス (40 x 40 x 30 cm) を用いた。2 個の物体を自由に探索させ、24 時間後に片方の物体を色や形状、材質の異なる新規物体に変え、物体の探索時間を測定

した。すべての物体に対する探索時間に対する新奇物体への探索時間の割合を求め、**Discrimination index** として、認知機能の指標とした。

⑤3 チャンバー社会的相互作用試験

3 つに区切られて自由に行き来できる部屋において、一方に刺激マウス、もう一方に空のケージを置き、実験マウスがそれぞれのケージの匂いを嗅ぐ時間を測定し、評価した。さらに、空のケージに新たな刺激マウスを入れ、2 つのケージへの匂い嗅ぎ時間を測定し、評価した。

⑥Five-trial social recognition memory 試験

社会記憶と認知を調べるために、**Five-trial social recognition memory** 試験を行った。実験装置として、アクリル製ボックス (60 x 60 x 30 cm) を用いた。1 トライアルを 5 分間とし、刺激マウスを穴の開いたシリンダーに入れ、実験マウスが刺激マウスへ接触した時間や匂い嗅ぎ行動の時間を測定し、評価した。15–20 分間の間隔で、同じ刺激マウスを用いて、このトライアルを 4 回繰り返した。最後の 5 回目のトライアルで新たな刺激マウスをシリンダーに入れ、同様に接触時間や匂い嗅ぎ時間を測定した。

⑦強制水泳試験

うつ様行動の測定については、抗うつ薬のスクリーニングに汎用で用いられる強制水泳試験 (**Forced Swim test; FST**) で評価した。試験にはスキヤネット MV-40 AQ (メルクエスト社) を用いた。実験開始 1 時間前よりマウスを実験室 (室温 26±1°C、湿度 55±10%) にて実験室に馴化させた。シリンダーにはあらかじめ 13.5 cm の高さまで水道水 (21±0.5°C) を入れ、その中でマウスを 6 分間強制的に水泳させ、6 分間のうち後半 5 分間の無動時間を測定した。シリンダーは試験毎に水道水で洗浄した。

(3) 内因性代謝産物の測定

各種行動解析終了後にイソフルラン麻酔下にてマウスの下大静脈より血液を採取、室温にて 30 分間放置後、2,000 x g で 15 分間遠心し、血清を分離した。血液を採取後、脳を摘出して前脳皮質、海馬を採取し、ただちに液体窒素にて凍結した。組織ならびに血清は解析まで -80°C にて保管した。本研究で着目した内因性代謝産物を測定するために 10% 過塩素酸にて、除タンパク処理後、20,000 x g、4°C で 20 分間遠心し、上清を回収、得られた検体を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で測定した。内因性代謝産物としては、脳内および血清中のトリプトファン (TRP) 代謝産物に着目し、測定は Kubo ら(2017) の方法を改変して行った。

(4) 統計解析

すべてのデータは平均値 ± 標準誤差 (mean ± SEM) で示した。2 群間での有意差の判定には **Student's t-test** を用いた。2 つのカテゴリ変数で分類された多群比較については、**Two-way Factorial ANOVA** と **Bonferroni post-test** を用いた。交互作用が認められた場合は、2 要因で分類されるすべての組合せを一元配置分散分析で検定を行った後に多重比較検定を行った。 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判定した。

4. 研究成果

(1) *Ptchd1* 遺伝子欠損による影響

近年、新たに ASD/知的障害の原因遺伝子として同定された *Ptchd1* 遺伝子欠損動物を作製し、網羅的な行動解析を行った。その結果、多動性や衝動性の顕著な増加、新奇環境への馴化障害、社会性の欠如、認知機能の低下など、ASD 様の行動異常と注意欠如/多動性障害 (AD/HD) 様の行動異常がみられた (Fig. 1)。AD/HD に関しては、多動性や衝動性を改善するための作用機序の異なる治療薬がいくつか存在する。そこで、まず、既存の治療薬投与によって、*Ptchd1* 遺伝子欠損動物でみられた行動異常が改善するか、検討した。ノルアドレナリン再取り込み阻害剤であるアトモキセチン (Ax) の単回投与により、多動性と衝動性、新奇環境への馴化障害の改善、さらに認知機能の改善がみられたが、社会性の改善はみられなかった。さらに、Ax 長期投与では、多動性の改善はみられたが、衝動性は増悪していた。これらの結果から、*Ptchd1* 遺伝子欠損動物は、AD/HD と ASD を併発したモデル動物であると考え、血中の内因性代謝産物を測定した。本研究で着目した必須アミノ酸である TRP 代謝産物の変動を調べたところ、6 週齢からすでに野生型マウスと比較して、血中の代謝産物量が有意に変化していることが明らかになった (Fig. 2)。血中において、有意に変化していた代謝産物は、Ax 単回投与により野生型マウスと同じレベルに変化していることを明らかにした (Fig. 3)。これらの結果から、*Ptchd1* 遺伝子欠損動物では、ASD/AD/HD 様の行動異常がみられ、今回測定した内因性代謝産物が ASD と AD/HD を併発した子どもの診断バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。また、AD/HD 治療薬によって、血中の TRP 代謝産物が増加したことから、これらの代謝産物が ASD あるいは AD/HD の病態に関与している可能性が示唆された。

(2) 炎症性サイトカイン恒常的発現による MIA モデルマウスにおける内因代謝産物の変化

近年、炎症性サイトカインの中でも IL-17A が ASD 病態へ関与している可能性が示唆された。

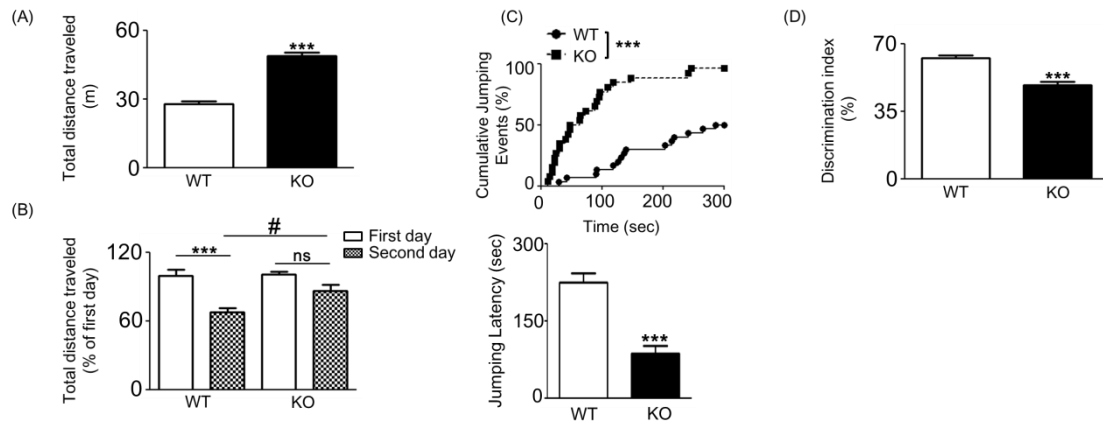


Fig. 1 The behavioral abnormalities related to ADHD in the *Ptchd1* KO mice. (A) Open field test. (B) Habituation to a novel environment. (C) Impulsivity in the cliff avoidance test. (D) Objective recognition memory was measured in a novel object-based recognition test. Student's t-test: $p < 0.001$ versus wild type (WT) for two group comparison. In case of more than three groups, two-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's multiple comparison test: *** $p < 0.001$ versus WT on first day; # $p < 0.05$ versus WT on second day

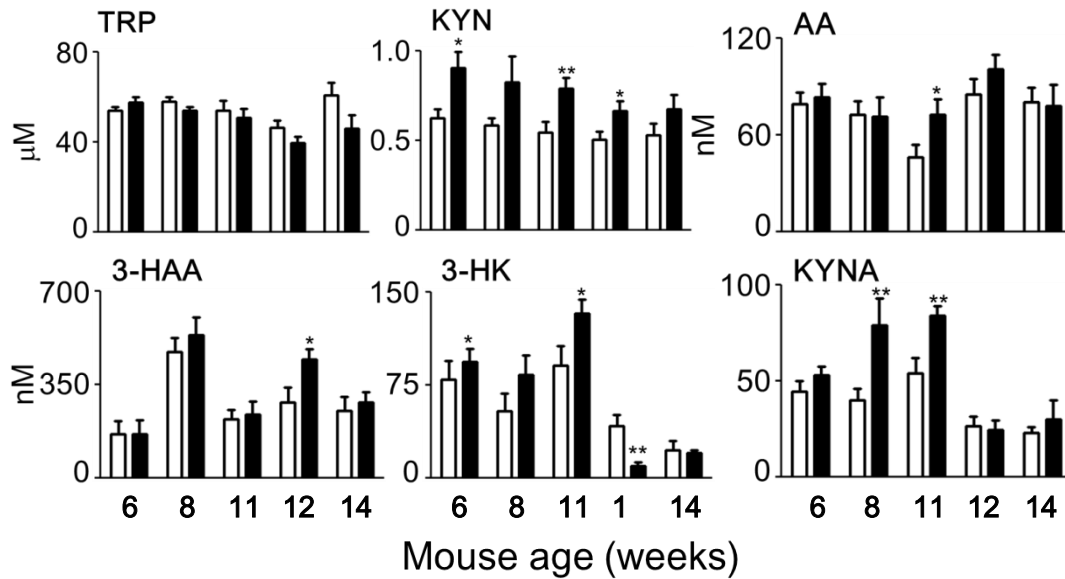


Fig. 2 Comparison of the concentrations of kynurenine pathway (KP) metabolites in the serum between *Ptchd1* knockout (KO) and wild-type (WT) mice at different ages. KP metabolite concentrations were determined in the serum in mice at different ages (6, 8, 11, 12, and 14 weeks). Open and closed bars correspond to WT and *Ptchd1* KO mice, respectively. Each column represents mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical analysis was performed using Student's t-test at each age: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus WT mice. TRP, tryptophan; KYN, kynurenine; AA, anthranilic acid; 3-HAA, 3-hydroxyanthranilic acid; 3-HK, 3-hydroxykynurenine; KYNA, kynurenic acid.

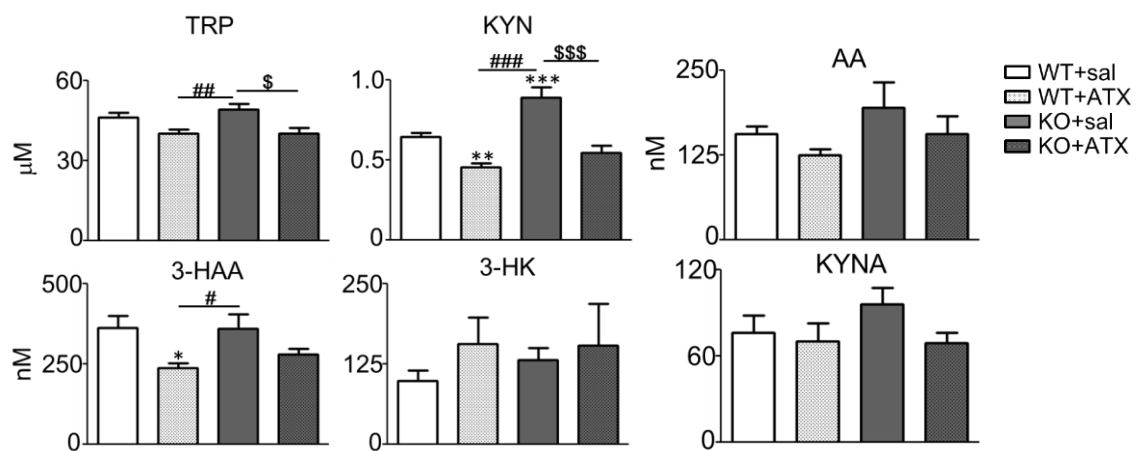


Fig. 3 Effect of acute atomoxetine (ATX) treatment on kynurenine pathway (KP) metabolite concentrations in the serum of *Ptchd1* knockout (KO) mice. KP metabolite concentrations were determined in the serum of mice at 11 weeks of age 30 min after ATX treatment [two-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's multiple comparison test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ versus WT+sal; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ and ### $p < 0.001$ versus WT+ATX; \$ $p < 0.05$, \$\$\$ $p < 0.001$ versus KO+sal]. Data are shown as mean \pm standard error of the mean (SEM). Sal, saline. TRP, tryptophan; KYN, kynurenine; AA, anthranilic acid; 3-HAA, 3-hydroxyanthranilic acid; 3-HK, 3-hydroxykynurenine; KYNA, kynurenic acid.

そこで、IL-17A を恒常的に発現する Plasmid を E12.5 の妊娠母獣へ遺伝子導入後、生まれた仔マウスで網羅的な行動解析を行った。その結果、慢性的な IL-17A の高発現によって、生まれた仔マウスにおいて社会性の低下、不安行動の増加、認知機能の低下や抑うつ様行動の増加など、様々な行動異常が確認された。また、過去に報告されていたように、胎児脳で層構造の異常がみられた (Fig. 4)。しかし、胎児血中での IL-17A は増加しておらず、さらに母獣の IL-17A 刺激により、胎児脳で発現増加が報告されていた IL-17A 受容体の発現量の変化してなかった。IL-17A は正常な免疫状態においては、TRP 代謝経路の第一律速酵素である indoleamine 2,3-dioxygenase1 (IDO1) の IFN- γ 刺激による活性を抑制することが報告されているが、IL-17A 刺激による TRP 代謝産物の変動については報告がない。そのため、まず、母獣血における TRP 代謝産物の変動について調べた。その結果、IL-17A 刺激により、母獣血において、TRP 代謝産物が増加していることが明らかになった (Fig. 5)。特に、キヌレニン (KYN) が有意に増加していた。母体の KYN は迅速に胎盤を通過し、胎児脳の代謝産物へ影響を及ぼすことがすでに報告されている。また、胎生期の KYN の増加により、胎児脳でキヌレン酸 (KYNA) が増加し、KYNA の増加と海馬の構造異常、シナプス機能の変化などによる認知機能低下との関連が示唆されている。これらのことから、胎生期の母獣の炎症により増加した IL-17A が胎盤を通過し、直接的に胎児脳へ影響しているのではなく、内因性代謝産物、特に KYN を増加させ、母体内で増加した KYN が胎盤を通過し、胎児脳の代謝や脳発達に影響している可能性が示唆された。現在、炎症のない状態で母獣血中の KYN のみを増加させた場合、胎児脳へどのような影響を与えるのか、さらに詳細に解析を進めている。

本研究により、母体炎症と ASD 病態を結ぶ内因性代謝産物が明らかになった。今後、ASD の客観的な診断マーカーとしての有用性についても解析を進めていきたいと考える。

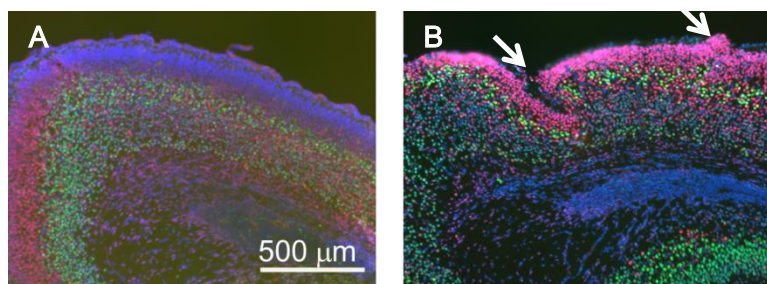


Fig. 4 Cortical dysplasia in the neonatal brain. (A) Control and (B) MIA mice. Red; anti-Satb2 (for II-IV, VI layer), green; anti-Ctip2 (for V layer), blue; DAPI stain (for nucleus). Arrows showed abnormal cortical dysplasia.

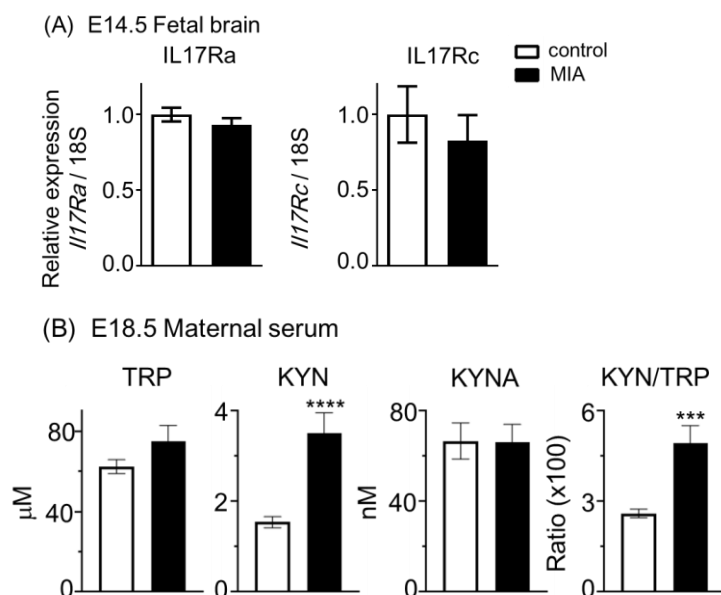


Fig. 5 Increased IL-17A levels in mothers transfected with pCpG-MuIl17a resulted in elevated levels of kynurenine (KYN) in the dams. (A) Relative *IL-17Ra* and *IL-17Rc* (IL-17A receptor subunits) mRNA levels in embryonic day 14.5 (E14.5) fetal brains derived from pCpG-mcs- or pCpG-MuIl17a gene-transfected mothers at E12.5. (B) Serum concentrations of tryptophan (TRP) metabolites in E18.5 dams after pCpG-mcs or pCpG-MuIl17a gene transfection into pregnant dams on E12.5. Data are presented as means \pm standard error of the mean (SEM). Student's t test, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, versus control mice. KYN, kynurenine; KYNA, kynurenic acid, KYN/TRP ratio reflected as a indoleamine 2,3-dioxygenase1 (IDO1) or tryptophan 2,3 dioxygenase (TDO) activity.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tanaka S, Oya T, Murakami Y, Saito K, Ozaki N 他4名	4. 巻 11(3)
2. 論文標題 Decline of Plasma Concentrations of Interleukin-18 in Severely Malnourished Patients with Anorexia Nervosa: Exploratory Analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11030540	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 Imamura Y, Murakami Y, Mitani S 他6名	4. 巻 7(2)
2. 論文標題 Information Delivery Methods and their Association with Older Adults Memory and Comprehension.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Aging Science	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2329-8847.19.07.207	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 Murakami Y, Imamura Y, Saito K, Sakai D	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Altered kynurenine pathway metabolites in a mouse model of human attention-deficit hyperactivity/autism spectrum disorders: A potential new biological diagnostic marker.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-60585-3	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 Imamura Y, Murakami Y, Miura K, Koh S 他4名	4. 巻 2(1:2)
2. 論文標題 Profound haemodynamic response in the prefrontal cortex induced by musical stimuli.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosci Brain Imaging	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Sobue A, Ito N, Nagai T, Murakami Y, Mouri A, Nabeshima T, Saito K, Yamada K. 他4名	4. 巻 166(5)
2. 論文標題 Astroglial major histocompatibility complex class I following immune activation leads to behavioral and neuropathological changes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1034-1052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23299.	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 T Tashiro, Y Murakami, A Mouri, Y Imamura, T Nabeshima, Y Yamamoto, K Saito	4. 巻 317
2. 論文標題 Kynurenine 3-monooxygenase is implicated in antidepressants-responsive depressive-like behaviors and monoaminergic dysfunctions.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 279-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2016.09.050. Epub 2016 Sep 28.	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 Yukio Imamura, Yuki Murakami, Takeshi Shimazu, Takashi Jin他8名	4. 巻 45(6)
2. 論文標題 Effect of histone acetylation on N-methyl-D-aspartate 2B receptor subunits and interleukin-1 receptors in association with nociception-related somatosensory cortex dysfunction in a mouse model of sepsis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 660-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000000547	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 Yuki Murakami, Yukio Imamura, Tomoyuki Tashiro, Makiya Nishikawa, Yoshinobu Takakura, Takatoshi Nabeshima, Hyoung-Chun Kim, Kuniaki Saito他10名	4. 巻 6.2992
2. 論文標題 Depressive symptoms as a side effect of Interferon- therapy induced by induction of indoleamine 2,3-dioxygenase 1.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep29920	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Murakami Y
2. 発表標題 Maternal inflammation is relevant to the risk of neurodevelopmental disorders
3. 学会等名 2021 RIKEN-Luxembourg digital symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 妊娠期の母胎炎症によって引き起こされる神経発達障害様モデル
3. 学会等名 NPBPPP合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 薬剤誘発性抑うつ病態におけるトリプトファン代謝の関与
3. 学会等名 岡山大学次世代研究拠点 シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 注意欠如/多動性障害モデル動物におけるトリプトファン-キヌレニン代謝産物の変化
3. 学会等名 第22回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami Y, Imamura Y, Kim HC, Nabeshima T, Saito K.
2. 発表標題 A Critical Risk factor for major side effect of interferon-therapy: Stimulated indoleamine 2,3-dioxygenase1 is associated to depressive states.
3. 学会等名 15th International Society for Tryptophan Research (ISTRY) Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami Y
2. 発表標題 Altered Kynurenine Pathway Metabolism in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder model mice: Potential peripheral biomarker for AD/HD.
3. 学会等名 International Symposium 「Towards Understanding "INDIVIDUALITY"」 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 神経発達障害に関連した遺伝子欠損動物における行動解析とトリプトファン代謝の変化
3. 学会等名 文部科学省科学研究補助金新学術領域研究 「個性」創発脳 第二回領域会議
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 薬剤誘発性抑うつ病態におけるトリプトファン代謝の関与
3. 学会等名 第21回活性アミンに関するワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村上由希 酒井大輔
2. 発表標題 妊娠期の母胎炎症によって引き起こされる脳の発達異常とトリプトファン代謝
3. 学会等名 第38回日本トリプトファン研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 毛利彰宏 渡辺研 國澤和生 勅使河原知明 平川茉実 森優子 藤垣英嗣 村上由希 山本康子 齋藤邦明 鍋島俊隆
2. 発表標題 トリプトファン-セロトニン代謝経路に注目したうつ病モデル動物
3. 学会等名 第38回日本トリプトファン研究会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Murakami, Hyoung - Chun Kim, Toshitaka Nabeshima, Kuniaki Saito他5名
2. 発表標題 Depressive symptoms, as a side effect of Interferon-alpha therapy induced by induction of indoleamine 2,3-dioxygenase 1.
3. 学会等名 30th The International College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 村上由希
2. 発表標題 神経発達障害に関連した遺伝子欠損動物における行動解析とトリプトファン代謝の変化
3. 学会等名 第37回日本トリプトファン研究会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Yukio Imamura, Risa Yamano, Yuki Murakami, Ayami Okuzumi, Hisataka Matsumoto.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nova Science Publish	5. 総ページ数 36
3. 書名 Advances in health and disease. Chapter title: From nerve injury to brain inflammatory symptoms: recent findings and imaging technology to evaluate the possible effect of pre-existing nerve injury and neurological symptoms.	

1. 著者名 Murakami Y, Imamura Y	4. 発行年 2018年
2. 出版社 InTech	5. 総ページ数 20
3. 書名 Pharmacokinetics and Adverse Effects of Drugs - Mechanisms and Risks Factors. Chapter3 A critical Risk Factor for a Major Side Effect of Interferon-Alpha Therapy: Activated Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is Related to Depressive Symptoms.	

1. 著者名 Y Imamura, Y Murakami, N Matsumoto, H Matsumoto, S Mitani, K Shimizu, H Ogura, T Shimazu, T Jin	4. 発行年 2017年
2. 出版社 InTech	5. 総ページ数 21
3. 書名 Sepsis. Chapter title: In vivo imaging of septic encephalopathy.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	酒井 大輔 (SAKAI Daisuke)		

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
研究協力者	今村 行雄 (IMAMURA Yukio)		
研究協力者	小西 行郎 (KONISHI Yukuo)		
連携研究者	斉藤 邦明 (SAITO Kuniaki) (80262765)	藤田保健衛生大学・保健学研究科・教授 (33916)	
連携研究者	間宮 隆吉 (MAMIYA Takayoshi) (70340297)	名城大学・薬学部・准教授 (33919)	

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