

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08593

研究課題名(和文) 脳内炎症を惹起する神経細胞由来分子の同定

研究課題名(英文) Identification of molecules which are released from neurons to induce neuroinflammation

研究代表者

北岡 志保 (Kitaoka, Shiho)

神戸大学・医学研究科・講師

研究者番号：00545246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：環境や社会から受けるストレスが皮質領域である内側前頭前皮質ではToll様受容体を介したミクログリアの活性化により炎症性サイトカインであるIL-1 β 、TNF α を放出し、社会忌避行動を誘導した。一方、ストレスは皮質下領域ではToll受容体依存的なミクログリアでのプロスタグランジンE2産生を誘導した。さらに、モノアシルグリセロールリパーゼがストレスによるプロスタグランジンE2産生と社会忌避行動の誘導に関与することを明らかにした。これらの結果は、ストレスがそれぞれの脳領域で異なる炎症関連分子をミクログリアから放出することを示す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内には神経細胞のほか、ミクログリアなどのグリア細胞が存在し、脳機能の維持に関与している。近年、生理条件下で、ミクログリアの遺伝子発現が脳領域間で異なることが報告されているものの、機能的意義については不明な点が多い。本研究成果は、炎症に関わるToll様受容体とプロスタグランジンE2を手掛かりとして、反復ストレスが異なる脳領域のミクログリアで誘導する変化を明らかにし、さらに脳機能変化との関連性を示した点において学術的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Social stress activates microglia through Toll-like receptor in the medial prefrontal cortex. The inflammatory cytokines such as IL-1 β and TNF α released from prefrontal microglia are required to induce social avoidance. In the subcortical region, stress produces prostaglandin E2 in a Toll-like receptor dependent manner. In addition, monoacylglycerol lipase, is crucial for stress-induced PGE2 production and social avoidance. These results show that social stress releases different inflammation-related molecules from microglia in the respective brain regions.

研究分野：神経薬理学

キーワード：反復ストレス 脳内炎症 ミクログリア TLR PGE2

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

疾病や心理ストレスなど外的・内的な刺激による恒常性の破綻はストレスとよばれる。ストレスは発熱、内分泌反応や抑うつや不安といった情動変容など多様な適応反応、すなわちストレス応答を惹起する。これらストレス応答の遷延や破綻はうつ病など精神疾患にかかわるとされる。しかし、心理ストレスが恒常性を破綻させる分子基盤は長らく不明であった。

研究代表者は、うつ病の動物モデルである反復社会挫折ストレスを用い、うつ病の発症におけるプロスタグランジン E₂ (PGE₂)-EP1 系の役割を解析してきた (Tanaka K, Kitaoka S et al., *J Neurosci.* 2012)。この解析の中で、ミクログリアに選択的に発現するシクロオキシゲナーゼ (COX)-1 が反復ストレスによる抑うつ行動に必須であることを示した。脳内における PGE₂ 産生は、細胞膜からのアラキドン酸遊離に依存する経路と 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) に依存する経路が存在するが、ミクログリアでの PGE₂ 産生がどちらの経路に依存するかは不明であった。

さらに、研究代表者は反復ストレスが前頭前皮質特異的にミクログリアを活性化し、ミクログリアの活性化が Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) 2 および 4 (TLR2/TLR4) 依存的であることを示した (Nie X, Kitaoka S et al., *Neuron*, 2018)。病原菌の非存在下で誘導される自然免疫や炎症は、無菌性炎症 (sterile inflammation) と呼ばれる。無菌性炎症を惹起する分子群は DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern Molecules) と称され、ネクローシスを起こしているようなストレスを受けた細胞から放出され、パターン認識受容体 (PRRs: Pattern Recognition Receptors) に作用する。しかしながら、反復ストレスにより放出され TLR2/TLR4 を活性化する DAMPs は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、独自の研究で明らかにしたミクログリアの活性化に關与する PGE₂ 産生および TLR2/TLR4 活性化を指標とし、反復ストレスがミクログリアを活性化する分子の同定を目指す。反復ストレスにより神経細胞の応答性が変化することから、研究代表者は活動依存的に神経細胞から TLR2/TLR4 の内因性リガンドが放出されるとの仮説を立てている。TLR2/TLR4 シグナルを指標として、神経細胞から放出される DAMPs を検出する。

3. 研究の方法

(1) 神経細胞の遺伝薬理的な操作

皮質由来初代培養神経細胞にアデノ随伴ウイルスを用い DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs)-Gs, -Gi, -Gq を発現させた。受容体の発現を確認した後、特異的リガンドである CNO を添加し、神経細胞の遺伝薬理的な操作を行った。

(2) 成体マウス由来初代培養ミクログリアの培養

9~10 週齢のマウスから嗅球と小脳を除く脳組織を取り出し、酵素処理により細胞を分散した。密度勾配遠心によるミエリンの除去後、CD11b-microbeads を用いて CD11 陽性細胞を単離した。単離した細胞をマルチウェルプレートに播種後、M-CSF と TGF- β 1 を添加した培地で培養した。培養開始 5 日目に TLR2 または TLR4 アゴニストを培地に添加し、6 時間後に細胞を回収した。細胞から RNA を精製し、定量的 RT-PCR 法により各種遺伝子の発現解析を行った。

(3) 反復社会挫折ストレスモデル

反復ストレスモデルとして、反復社会挫折ストレスを用いる。実験対象である成体の C57BL/6 マウスを、体格が優位で攻撃性の高い ICR マウスからの攻撃に、一日 10 分間、10 日間連続で曝露する。この攻撃により、C57BL/6 マウスは社会挫折を経験し、社会行動の抑制が認められるようになる。社会行動の抑制は、ICR が入った檻を設置したチャンバーに C57BL/6 マウスを投じ、ICR マウスとは反対の領域 (社会忌避行動ゾーン) で過ごす時間で評価する。挫折を受けていない通常マウス (対照群) は、社会忌避行動ゾーンで過ごす時間は短い。一方、挫折を受けたマウス (挫折群) は、ICR マウスから速やかに逃避し、社会忌避行動ゾーンにおける滞在時間が長い。このように、反復ストレスにより社会忌避行動が誘導される。その他、不安亢進・快感の消失などが誘導される。

(4) PGE₂ の定量 (エンザイムイムノアッセイと LC/MS/MS)

マウスから嗅球と小脳を除く脳組織を取り出し、脳を皮質および海馬を含む皮質領域とそれ以外の皮質下領域に分離した。皮質領域、皮質下領域の組織破碎を行い、上清をエンザイムイムノアッセイに用いた。また、組織破碎液からギ酸メチルによりプロスタノイドを抽出し、LC/MS/MS で PGE₂ を定量した。

4. 研究成果

(1) 薬理遺伝学的手法を用いた初代培養神経細胞の活動制御の条件検討

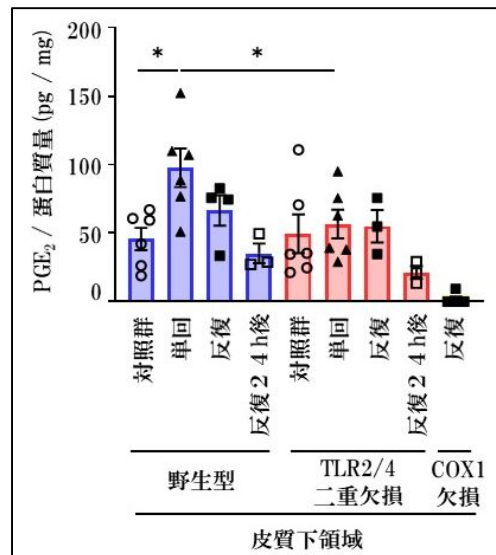
細胞内シグナル伝達を操作するため、体内には存在しないリガンド (CNO) でのみ活性化される各種受容体 (DREADD) を発現するアデノ随伴ウイルスを作製した。まず、神経細胞内のサイクリック AMP を増加させる受容体の効果が現れる条件を検討するため、これらのウイルスをマウス皮質由来神経細胞に感染させ、2週間後に CNO を添加した。CNO の有無にかかわらず、神経活動マーカーである c-Fos の発現が高く、初代培養神経細胞は通常の培養条件下においてもすでに細胞内シグナルが活性化していることが明らかとなった。そこで、神経細胞をナトリウムチャンネル阻害剤であらかじめ処理し、その後、CNO を添加した。その結果、CNO の添加により c-Fos の発現上昇が観察された。神経細胞内のサイクリック AMP 濃度を減少させる受容体を発現した神経細胞では、CNO の添加により c-Fos の発現が抑制された。これらの実験から、神経細胞の細胞内シグナルを操作する条件を確定した。

(2) 成体マウス由来初代培養ミクログリアを用いた TLR2/4 活性化による炎症性サイトカインの発現誘導に関する転写因子の絞り込み

本研究課題提案当初は、幼若マウス由来の初代培養ミクログリアを使用する予定であった。しかし、幼若マウスと成体マウスから採取したミクログリア間で遺伝子発現の違いがあることが報告されたため、成体マウスから初代培養ミクログリアを採取し、本研究計画に用いることにした。まず、成体マウスから採取した初代培養ミクログリアの TLR2・TLR4 リガンドに対する反応性を確認した。研究代表者は、ストレスの繰り返しによりマウスのミクログリアで TLR2/TLR4 依存的に IL-1 および TNF の発現が上昇することを見出した。そこで、成体マウス由来初代培養ミクログリアに TLR2・TLR4 リガンドを添加したところ、これらの炎症性サイトカインの発現が顕著に増加した。さらに、ストレスの繰り返しによりマウスのミクログリアで TLR2/TLR4 依存的に変化する転写因子を複数同定しており、これらの転写因子が初代培養ミクログリアの TLR2 または TLR4 の活性化により発現が変化するかについても検討を行った。その結果、TLR2 または TLR4 の活性化のいずれかにより発現が変化する 3 種類の転写因子と、TLR2 または TLR4 の活性化とともに発現が変化する 4 種類の転写因子の同定に成功した。TLR2 と TLR4 のそれぞれの活性化により発現が減少した転写因子 X はミクログリアでの機能が不明であったことから、成体マウス由来ミクログリアで転写因子 X の過剰発現を行い、TLR2 または TLR4 を活性化し、炎症性サイトカインの発現量を調べた。その結果、転写因子 X の過剰発現は TLR4 依存的な炎症性サイトカインの発現を抑制した。この結果は、TLR2/TLR4 活性化による転写因子 X の発現抑制が炎症性サイトカインの発現誘導に関与する可能性を示す。

(3) 反復ストレスによる PGE₂ 産生機序の同定

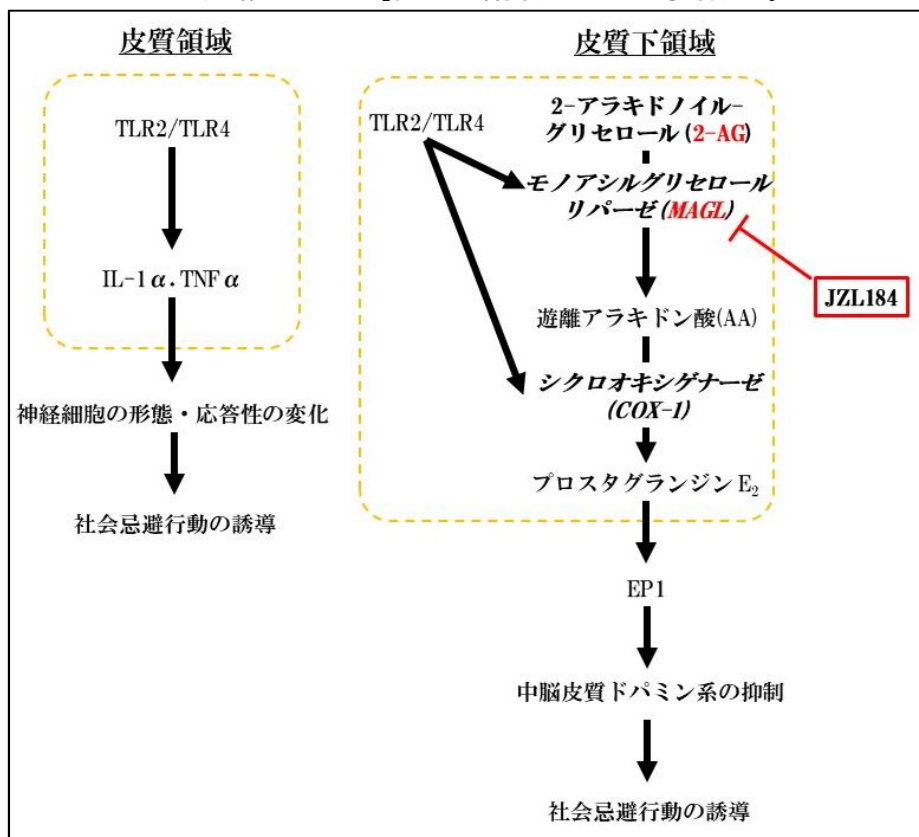
反復社会挫折ストレスは脳内でプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生を増加する。ストレスによる PGE₂ 産生の増加における脳領域特異性の有無を検討するため、脳を皮質および海馬を含む皮質領域と皮質下領域に分けて解析した。反復ストレスは皮質下領域で PGE₂ 産生を増加したが、皮質領域で PGE₂ は増加しなかった。反復ストレスによる社会忌避行動の誘導には COX-1 が必須であることから、COX-1 欠損マウスを反復社会挫折ストレスに供したところ、反復ストレスによる皮質下領域での PGE₂ 産生の増加は消失した。脳内では COX-1 はミクログリア選択的に発現することから反復ストレスはミクログリアで PGE₂ 産生を誘導すると考えられる。代表者らは反復ストレスによるミクログリアの活性化に TLR2/TLR4 が重要であることを示している。そこで、反復ストレス後の TLR2/TLR4 二重欠損マウスの脳内の PGE₂ 産生を調べたところ、反復ストレスによる皮質下領域での PGE₂ 産生は TLR2/TLR4 二重欠損マウスで減少した。この結果は、皮質下領域では TLR2/TLR4 依存的にミクログリアで PGE₂ が産生されることを示唆する。



この結果は、皮質下領域では TLR2/TLR4 依存的にミクログリアで PGE₂ が産生されることを示唆する。

脳内における PGE₂ 産生は、細胞膜からのアラキドン酸遊離に依存する経路と 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) に依存する経路が存在する。そこで、2-AG からのアラキドン酸遊離に関与するモノアシルグリセロールリパーゼ (MAGL) が反復ストレスによる PGE₂ 産生に関与するか検討した。MAGL 阻害薬である JZL184 の投与は皮質下領域での PGE₂ 産生を抑制した。さらに、JZL184 は反復ストレスによる社会忌避行動の誘導を抑制した一方、反復ストレスによる不安亢

進には影響しなかった。また、TLR2/TLR4 依存的な PGE₂ 産生の分子機序を明らかにするため、MAGL と COX-1 mRNA 発現への TLR2/4 の関与を調べた。その結果、皮質下の MAGL と COX-1 の mRNA 発現が TLR2/4 二重欠損マウスで減弱していた。これらの結果は、反復ストレスが皮質下の脳領域で TLR2/4-MAGL-COX-1 経路による PGE₂ 産生を増強することを示唆する。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nie Xiang, Kitaoka Shiho, Tanaka Kohei, Segi-Nishida Eri, Imoto Yuki, Ogawa Atsubumi, Nakano Fumitake, Tomohiro Ayaka, Nakayama Kazuki, Taniguchi Masayuki, Mimori-Kiyosue Yuko, Kakizuka Akira, Narumiya Shuh, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 99
2. 論文標題 The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 464 ~ 479.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018.06.035	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 Higashida Shu, Nagai Hirotaka, Nakayama Kazuki, Shinohara Ryota, Taniguchi Masayuki, Nagai Midori, Hikida Takatoshi, Yawata Satoshi, Ago Yukio, Kitaoka Shiho, Narumiya Shuh, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Repeated social defeat stress impairs attentional set shifting irrespective of social avoidance and increases female preference associated with heightened anxiety	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28803-1	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 Sumitomo Akiko, Yukitake Hiroshi, Hirai Kazuko, Horike Kouta, Ueta Keisho, Chung Youjin, Warabi Eiji, Yanagawa Toru, Kitaoka Shiho, Furuyashiki Tomoyuki, Narumiya Shuh, Hirano Tomoo, Niwa Minae, Sibille Etienne, Hikida Takatoshi, Sakurai Takeshi, Ishizuka Koko, Sawa Akira, Tomoda Toshifumi	4. 巻 27
2. 論文標題 ULK2 controls cortical excitatory/inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 3165 ~ 3176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddy219	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 Ano Yasuhisa, Hoshi Ayaka, Ayabe Tatsuhiro, Ohya Rena, Uchida Shinichi, Yamada Koji, Kondo Keiji, Kitaoka Shiho, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Iso- -acids, the bitter components of beer, improve hippocampus-dependent memory through vagus nerve activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 4987 ~ 4995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801868RR	査読の有無 無
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 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.	4. 巻 -
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/mp.2017.177	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 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.	4. 巻 37
2. 論文標題 Depressive-Like Behaviors Are Regulated by NOX1/NADPH Oxidase by Redox Modification of NMDA Receptor 1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 4200 ~ 4212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2988-16.2017.	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 K, Izumi Y, Watanabe A, Tsukita K, Woltjen K, Yamamoto T, Hotta A, Kondo T, Kitaoka S et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Src/c-Abl pathway is a potential therapeutic target in amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Transl Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.aaf3962.	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 北岡志保、古屋敷智之	4. 巻 53
2. 論文標題 ストレス・うつにおける炎症反応の役割.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 681 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.14894/faruawpsj.53.7_681	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 北岡志保、古屋敷智之	4. 巻 57
2. 論文標題 ストレスによる情動変容の誘導における炎症の役割	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 922 ~ 928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.15064/jjpm.57.9_922	査読の有無 無
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 Furuyashiki Tomoyuki, Akiyama Satoshi, Kitaoka Shiho	4. 巻 31
2. 論文標題 Roles of multiple lipid mediators in stress and depression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 579 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxz023	査読の有無 無
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 Furuyashiki Tomoyuki, Kitaoka Shiho	4. 巻 73
2. 論文標題 Neural mechanisms underlying adaptive and maladaptive consequences of stress: Roles of dopaminergic and inflammatory responses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 669 ~ 675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12901	査読の有無 無
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 Ishikawa Rie, Uchida Chiaki, Kitaoka Shiho, Furuyashiki Tomoyuki, Kida Satoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-019-0488-6	査読の有無 無
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 Nie Xiang, Kitaoka Shiho, Shinohara Masakazu, Kakizuka Akira, Narumiya Shuh, Furuyashiki Tomoyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Roles of Toll-like receptor 2/4, monoacylglycerol lipase, and cyclooxygenase in social defeat stress-induced prostaglandin E2 synthesis in the brain and their behavioral relevance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54082-5	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 北岡志保、轟翔、田中昂平、小川惇史、中野史健、井本有基、瀬木(西田)恵里、成宮周、古屋敷智之
2. 発表標題 マウス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
3. 学会等名 第133回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 Repeated Stress-induced Inflammation-like response in the Brain and Future Prospects
3. 学会等名 第29回 京都大学オープンイノベーション勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Xiang Nie, Kohei Tanaka, Atsubumi Ogawa, Fumitake Nakano, Yuki Imoto, Eri Segi-Nishida, Shuh Narumiya, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 The role of innate immune pathway in repeated social defeat stress-induced behavioral changes in mice
3. 学会等名 第18回国際基礎臨床薬理学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 マウス反復社会挫折ストレスによる脳内炎症様反応を介した情動変容の誘導
3. 学会等名 『情動の神経回路機構とその破綻』（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Xiang Nie, Kohei Tanaka, Atsubumi Ogawa, Fumitake Nakano, Ayaka Tomohiro, Kazuki Nakayama, Yuki Imoto, Eri Segi-Nishida, Shuh Narumiya, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Innate immune molecules mediated microglial activation in the medial prefrontal cortex are critical for repeated stress-induced behavioral changes in mice
3. 学会等名 Young Glia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岡 志保、轟 翔、田中 昂平、小川 惇史、井本 有基、瀬木（西田） 恵里、成宮 周、古屋敷 智之
2. 発表標題 反復社会挫折ストレスモデルにおける自然免疫分子を介した炎症様反応の役割
3. 学会等名 第34回日本ストレス学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 反復ストレスは脳内炎症様反応を介して情動変容を誘導する
3. 学会等名 次世代脳プロジェクト 冬のシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Xiang Nie, Kohei Tanaka, Atsubumi Ogawa, Fumitake Nakano, Ayaka Tomohiro, Kazuki Nakayama, Yuki Imoto, Eri Segi-Nishida, Shuh Narumiya, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Repeated stress induces behavioral changes through inflammation-like response.
3. 学会等名 Japan-UK Neuroscience Symposium (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Xiang Nie, Kohei Tanaka, Atsubumi Ogawa, Fumitake Nakano, Ayaka Tomohiro, Kazuki Nakayama, Yuki Imoto, Eri Segi-Nishida, Shuh Narumiya, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Repeated stress-induced behavioral changes and inflammation-like responses
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北岡志保
2. 発表標題 反復ストレスによる情動変容と脳内炎症様反応
3. 学会等名 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 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北岡志保
2. 発表標題 反復ストレスによるミクログリアの活性化と情動変容
3. 学会等名 平成29年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Xiang Nie, Kohei Tanaka, Atsubumi Ogawa, Fumitake Nakano, Ayaka Tomohiro, Kazuki Nakayama, Yabin Lu, Yuki Imoto, Eri Segi-Nishida, Shuh Narumiya, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Innate immune receptors in microglia in the medial prefrontal cortex are critical for social avoidance induced by repeated social defeat stress in mice.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 ミクログリアを中心とした脳内炎症様反応による抑うつ行動の誘導
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Kitaoka, Shinya Ukeshima, Ayaka Tomohiro, Yumika Motooka, Yugo Fukazawa, Keyue Liu, Hidenori Wake, Kiyoshi Teshigawara, Masahiro Nishibori, Tomoyuki Furuyashiki
2. 発表標題 Roles of innate immune molecules in repeated stress-induced neuronal and behavioral changes
3. 学会等名 9th iDEAs (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北岡 志保
2. 発表標題 Iron metabolism disturbance induced by repeated social defeat stress
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 北岡志保、古屋敷智之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 ストレスによる脳内炎症：現在の理解と今後の展望	

1. 著者名 北岡志保、古屋敷智之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 精神医学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Research at Kobe http://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2018_07_20_01.html

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
---------------------------	-----------------------	----