

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07617

研究課題名（和文）うつ病、双極性障害における発達段階のストレス暴露のストレス応答制御に与える影響

研究課題名（英文）Effects of developmental stress exposure on stress response regulation in depression and bipolar disorder

研究代表者

戸田 裕之（Hiroyuki, Toda）

防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・精神科学・准教授

研究者番号：00610677

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：気分障害患者と健常人を対象に虐待的養育環境の尺度の再分類と、FKBP5遺伝子の多型とメチル化について検討した。双極性障害患者では、FKBP5遺伝子のSNP rs1360780のTアレルと感情的虐待／ネグレクトの体験との相互作用により、FKBP5イントロン7のメチル化レベルが低下することが示された。ラット母子分離ストレスモデルを用いた研究では、免疫組織染色でIBA1が増加しておりマイクログリアが数的に増加した。マイクログリアにはFkbp5が豊富に発現しておりシナプス可塑性に関与していることから、Fkbp5はマイクログリアの変化を介してシナプス可塑性に関与している可能性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

厚生労働省の報告によると、本邦の児童相談所への児童虐待の年間相談件数は、近年急増している。虐待の引き起こす生物学的なメカニズム、治療法や予防法を解明することは我々精神科医にとって急務である。本研究は、ストレス応答回路制御機構のうち、特に、FKBP5の機能に着目した。精神障害の病態を単一の遺伝子でのみ説明するのは困難であるが、虐待を背景に精神障害を発症した患者の少なくとも一部の集団は、FKBP5を中心としたHPA系の機能異常が病態に関与している可能性がある。本研究は、児童虐待の結果生じた精神障害患者の一群に対してより有効で精密な医療を提供できる一助になると考える。

研究成果の概要（英文）： We examined the relationship among various subtypes of child abuse, FKBP5 SNP rs1360780, and the DNA methylation level of FKBP5 intron 7. Emotional abuse/neglect, one of the specific subtypes of child abuse, was related to lower DNA methylation of FKBP5 intron 7 interacting with rs1360780 in the bipolar disorder patients. There were no significant results in the major depressive disorder patients or the controls. This finding indicates that a specific subtype of child abuse may play an important role in the development of bipolar disorder.

In the study using maternal separation stress rat, immunohistochemistry showed an increase in IBA1, suggesting that the number of microglia were increased. However, PBR, an indicator of microglial activation, was unchanged. Fkbp5 is abundantly expressed in microglia, and microglia are involved in synaptic plasticity, suggesting that Fkbp5 may be involved in synaptic plasticity through changes in microglia.

研究分野：精神医学、分子精神医学

キーワード：FKBP5 双極性障害 うつ病 メチル化 遺伝子多型 遺伝環境相互作用 虐待 母子分離ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の報告によると、本邦での児童相談所への児童虐待の年間相談件数は増加の一途をたどり、平成 24 年には 66,701 件と、20 年前の 30 倍以上に至っている。米国疾病管理予防センターが実施した大規模な疫学調査によると、性的虐待、身体的虐待、両親の暴力の目撃と成人後のメンタルヘルスの問題とに強い関連があった[1]。すなわち、発達段階のストレス暴露 (Early Life Stress, ELS) は児童期のみの問題に留まらず、生涯に渡って精神障害を引き起こすリスクを高める主要な要因といえる。ELS は様々な精神障害のリスクを高めるが、うつ病や双極性障害と関連していることも多くの研究で報告されている。そのメカニズムの一つとして、ELS がストレスホルモンであるグルココルチコイド (GC) の過剰な分泌を促進した結果、成人後もストレス応答回路である視床下部・下垂体・副腎系 (HPA 系) の持続的な障害が生じて、うつ病や双極性障害への発症脆弱性が高まることが知られている。

現在の診断基準で規定されているうつ病と双極性障害は均質な集合体とは言い難く、これらを疾患単位で区分した場合には生物学的な病態の解明は困難を極めると考えられる。一方、HPA 系の異常などの生物学的な指標は、精神疾患単位以上に ELS の存在と関連していることが示唆されている。従って、ELS が引き起こす HPA 系の障害のメカニズムを解明することは、虐待が増加している本邦において社会的な意義が大きく、うつ病や双極性障害の本質的な病態解明の糸口となる可能性が大いに期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで述べた申請者が行ってきた、ELS とうつ病・双極性障害との関連および生物学的なメカニズム解明のための研究を、ストレス応答制御の観点から発展させることである。具体的には、ヒトを対象とした研究では *FKBP5* などのストレス応答制御に関連する遺伝子のメチル化や遺伝子多型が、うつ病・双極性障害の発症脆弱性や難治性とのように関係しているかを明らかにする、ラット MS モデルを用いた研究ではストレス応答制御の障害を *FKBP5* の機能を中心に解明すること、を主たる目的としている。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

合計 502 名 (うつ病患者 163 名、双極性障害患者 127 名、健常者 212 名) を本研究の対象者とした。患者は、満 20 歳以上であり、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版 (新訂版) (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision, DSM-IV-TR) に基づいて、うつ病または双極性障害と診断された患者を選択基準とした。また、血液検体を得られた合計 190 名 (うつ病患者 87 名、双極性障害患者 61 名、健常者 42 名) を遺伝子解析の対象者とした。本研究への参加は任意であり、参加者全員から文書によりインフォームド・コンセントを受けた。本研究は、ヘルシンキ宣言に従って実施され、防衛医科大学校倫理委員会及び北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会によって承認された。

### (2) 評価

幼少期ストレス、感情気質、及び抑うつ症状を評価するために、CATS 日本語版 (オリジナル CATS)、TEMPS-A 日本語版、及び PHQ-9 日本語版をそれぞれ使用した。

### (3) 統計解析

一元配置分散分析及び Tukey-Kramer 事後検定を施行して、3 群以上の連続変数を比較した。対応のない *t* 検定を施行して、2 群間の連続変数を比較した。カイ二乗検定を施行して、3 群間のカテゴリカル変数を比較した。Mann-Whitney *U* 検定とカイ二乗検定を施行して、2 群間の連続変数とカテゴリカル変数を比較した。CATS の下位尺度を再分類するために、プロマックス回転を伴う最尤法により探索的因子分析を施行した。CATS の因子構造を検証するために、共分散構造分析により確認的因子分析を施行した。CATS の下位尺度、*FKBP5* SNP rs1360780、及び *FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化の関係を調べるために、*FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化レベルを従属変数として重回帰分析を施行した。Pearson の相関分析を用いて、CATS の下位尺度及び *FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化レベルと、PHQ-9 総得点との相関関係を評価した。R を用いて、全ての統計解析を施行した。有意水準を  $p < 0.05$  と定義した。

### (4) DNA 抽出

PAXgene Blood DNA tube (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて、参加者から末梢血を採取した。その後、PAXgene Blood DNA Kit (Qiagen) を用いて、製造業者のプロトコールに従い末梢血からゲノム DNA を抽出した。

### (5) ジェノタイピング

TaqMan SNP assay (assay ID C\_8852038\_10; Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) を用いて、Applied Biosystems 7900HT instrument (Thermo Scientific) によって *FKBP5* SNP

rs1360780 (Chr6: 35,639,794; Intron 2: GRCh38.p12) の SNP ジェノタイピング解析を施行した。Polymerase chain reaction (PCR) は、10 ng の DNA、2.5  $\mu$ L の TaqMan Genotyping Master Mix (2  $\times$ ) (Thermo Scientific)、0.125  $\mu$ L の TaqMan genotyping assay mix (40  $\times$ ) (Thermo Scientific) を含む 5  $\mu$ L の反応系で、サイクリング条件は製造業者のプロトコールに従い、95  $^{\circ}$ C を 10 分、その後 95  $^{\circ}$ C 15 秒と 60  $^{\circ}$ C 1 分を 40 サイクル繰り返した。対立遺伝子識別のために、SDS version 2.4 software (Thermo Scientific) を用いた。

#### (6) パイロシーケンス

合計 187 名(うつ病患者 87 名、双極性障害患者 61 名、健常者 42 名のうち 3 名を除く 39 名)から得られたゲノム DNA に対し、以下の方法でパイロシーケンスを施行し、FKBP5 イントロン 7 DNA メチル化レベルを測定した。FKBP5 イントロン 7 の 3 つの cytosine-phosphate-guanine (CpG) 部位 (CpG 1: Chr6: 35,590,711; CpG 2: 35,590,736; CpG 3: 35,590,789; GRCh38.p12) を解析対象とした。EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, Irvine, CA, USA) を用いて、製造業者のプロトコールに従い、ゲノム DNA をバイサルファイト処理した。その後、PyroMark PCR Kit (Qiagen) を用いて、製造業者のプロトコールに従い、バイサルファイト処理した DNA を PCR によって増幅した。プライマーの塩基配列を以下の通りに設計した (forward: 5'-GTTGTTTTTGGAAATTTAAGGTAATTG-3'; reverse: [Biotin]-5'-TCTCTTACCTCCAACACTACTACTAAAA-3')。PCR は、バイサルファイト処理後の DNA 20 ng を含む 25  $\mu$ L の反応系で、サイクリング条件は製造業者のプロトコールに従い、95  $^{\circ}$ C 15 分、そして 94  $^{\circ}$ C 30 秒、56  $^{\circ}$ C 30 秒、72  $^{\circ}$ C 30 秒を 45 サイクル繰り返し、最後に 72  $^{\circ}$ C 10 分とした。増幅したサンプルを用いて、製造業者のプロトコールに基づき、PyroMark Q96 (Qiagen) によって DNA メチル化レベルを測定した。シーケンシングプライマーの塩基配列を、CpG 1 と 2 に対して、5'-TGGAGTTATAGTGTAGGTTTT-3' [2]、CpG 3 に対して、5'-AAGTTGTATTTTATTTTTTTAAGGA-3' と設計した。

#### (7) ラット母子分離ストレス

ELS のモデルとして母子分離 (Maternal Separation, MS) ストレスラットを用いた。生後 2 日目~14 日目、1 日 3 時間母ラットから分離した仔ラットを MS ラット、通常飼育したラットを animal facility rearing (AFR) ラットとした。行動実験としては、生後 9 週令のラットに対して、Open field test (OFT)、Tail suspension test (TST) を施行した。行動実験終了後、海馬組織を採取して Western blot、全脳を還流固定して免疫組織染色を行った。また、9 週令のラットに 30 分の拘束ストレスを負荷し、拘束開始後、30 分、60 分、120 分、180 分の時点の海馬組織を採取して ChIP assay を実施した。ChIP assay には SimpleChIP<sup>®</sup> Plus Enzymatic Chromatin IP Kit (Cell signaling technology, Beverly, MA, USA) を使用した。Western blot には PBR 抗体、ChIP assay には GR 抗体、免疫染色には IBA1、GFAP 抗体を使用した。

### 4. 研究成果

#### (1) 再分類版 CATS の因子構造

探索的因子分析によって、CATS は「感情的虐待/ネグレクト」、「身体的虐待」、「孤独/心理的ストレス」、「両親の不仲」、「心的外傷性性的体験」に分類された。確認的因子分析のための共分散構造分析の結果、適合度は GFI = 0.927、CFI = 0.950、RMSEA = 0.056 であった。再分類版 CATS の各下位尺度の Cronbach 係数は、感情的虐待/ネグレクト 0.90、身体的虐待 0.85、孤独/心理的ストレス 0.77、両親の不仲 0.80、心的外傷性性的体験 0.76 であった。一方で、オリジナル CATS の下位尺度の Cronbach 係数は、ネグレクト 0.87、罰 0.59、性的虐待 0.47 であった。

#### (2) 属性と臨床的特徴、評価尺度の点数

一元配置分散分析及び Tukey-Kramer 事後検定の結果、対象者の平均年齢、教育年数、PHQ-9 総得点、オリジナル CATS (ネグレクト、性的虐待、及び総得点)、再分類版 CATS (感情的虐待/ネグレクト、身体的虐待、孤独/心理的ストレス、両親の不仲、及び総得点)、及び TEMPS-A (抑うつ、循環、焦燥、不安気質) については、うつ病及び双極性障害群と健常群の間で有意差が示された。さらに、TEMPS-A (循環、発揚、焦燥、不安気質) の点数は、うつ病群よりも双極性障害群で有意に高い値を示した。Bonferroni 補正後のカイ二乗検定の結果、非雇用及び第一度親族の気分障害既往の割合、身体疾患の合併率は、うつ病及び双極性障害群で健常群よりも有意に高かった。カイ二乗検定の結果、双極性障害群の方がうつ病群よりも治療抵抗性の比率が有意に高く、対応のない *t* 検定の結果、双極性障害群の方がうつ病群よりも罹病期間が有意に長かった。

#### (3) 幼少期ストレスと感情気質、抑うつ症状の相関

うつ病群において、再分類版 CATS では、下位尺度のうち感情的虐待/ネグレクト、身体的虐待、孤独/心理的ストレス、及び総得点が、TEMPS-A の抑うつ、循環、焦燥、及び不安気質と有意な相関を示した。また、両親の不仲は循環、焦燥、及び不安気質と有意な相関を示し、

心的外傷性性的体験は抑うつ及び不安気質と有意な相関を示した。双極性障害群において、再分類版 CATS では、感情的虐待 / ネグレクト、身体的虐待、孤独 / 心理的ストレス、両親の不仲、及び総得点が、TEMPS-A の抑うつ、循環、焦燥、及び不安気質と有意な相関を示し、心的外傷性性的体験は、抑うつ、循環、及び焦燥気質と有意な相関を示した。健常群において、再分類版 CATS では、感情的虐待 / ネグレクト、身体的虐待、両親の不仲、及び総得点が、TEMPS-A の焦燥及び不安気質と有意な相関を示し、孤独 / 心理的ストレスは、抑うつ、焦燥、不安気質と有意な相関を示した。

#### (4) 寛解群と治療抵抗性群の比較

うつ病及び双極性障害群では、PHQ-9 総得点、オリジナル CATS (ネグレクト及び総得点)、再分類版 CATS (身体的虐待、孤独 / 心理的ストレス、及び総得点)、及び TEMPS-A (抑うつ、循環、焦燥、及び不安気質) が、寛解群よりも治療抵抗性群で有意に高い値を示した。うつ病群では、再分類版 CATS の感情的虐待 / ネグレクト及び両親の不仲が、寛解群よりも治療抵抗性群で有意に高い値を示した。

#### (5) 遺伝子データの属性、評価尺度、遺伝多型、メチル化

一元配置分散分析の結果、年齢、PHQ-9 総得点、及び CATS の下位尺度のうち孤独 / 心理的ストレスは、うつ病、双極性障害、健常群の 3 群間で有意差が示された。Tukey-Kramer 事後検定の結果、年齢と PHQ-9 総得点は、うつ病及び双極性障害群の方が健常群よりも有意に高い値を示した。さらに、PHQ-9 総得点は、双極性障害群の方がうつ病群よりも有意に高く、孤独 / 心理的ストレスは、双極性障害群の方が健常群よりも有意に高いという結果が示された。*FKBP5* SNP rs1360780 の SNP ジェノタイピング解析の結果、遺伝子型分布は、Hardy-Weinberg 平衡を満たした ( $p = 0.428$ )。パイロシークエンス法により、合計 182 名 (うつ病患者 83 名、双極性障害患者 60 名、健常者 39 名) の対象者から、*FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化レベルの平均値が算出された。*FKBP5* イントロン 7 の 3 つの CpG の DNA メチル化レベル及び平均値、また rs1360780 の遺伝子型の比率は、3 群間で有意な差が示されなかった。

#### (6) *FKBP5* イントロン 7 DNA メチル化レベルに影響を与える要因

*FKBP5* イントロン 7 DNA メチル化レベルを従属変数とした重回帰分析の結果、双極性障害患者において、性別、*FKBP5* SNP rs1360780、感情的虐待 / ネグレクトは、それぞれ単独で *FKBP5* イントロン 7 の平均 DNA メチル化レベルに対する有意な予測因子であった (表 1)。さらに、感情的虐待 / ネグレクトと rs1360780 の交互作用項は、*FKBP5* イントロン 7 の平均 DNA メチル化レベル低下の有意な予測因子であった。健常群では、CATS の下位尺度のうち心的外傷性性的体験が 2 名の対象者しか該当しなかったため、重回帰分析の独立変数から除外した。うつ病及び健常群における重回帰モデルは、それぞれ有意水準を満たさなかった。

表 1 双極性障害群 (n = 57) における *FKBP5* イントロン 7 DNA メチル化レベルを従属変数とした重回帰分析

独立変数	<i>FKBP5</i> イントロン 7 DNA メチル化		
	$\beta$	$t$	$p$
年齢	-0.11	-0.81	0.423
性別 <sup>a</sup>	0.68	2.41	0.021*
rs1360780 <sup>b</sup>	-0.87	-2.84	0.007*
感情的虐待 / ネグレクト	0.54	2.37	0.022*
身体的虐待	-0.11	-0.46	0.649
孤独 / 心理的ストレス	-0.31	-1.61	0.116
両親の不仲	-0.26	-1.30	0.202
心的外傷性性的体験	-0.19	-1.19	0.243
感情的虐待 / ネグレクト × rs1360780	-0.93	-2.22	0.032*
身体的虐待 × rs1360780	-0.37	-0.91	0.369
孤独 / 心理的ストレス × rs1360780	0.61	1.83	0.074
両親の不仲 × rs1360780	0.40	1.29	0.203
心的外傷性性的体験 × rs1360780	-1.07	-1.40	0.168
Test statistics	Adjusted R <sup>2</sup> = 0.21		$F = 2.14$
			$p = 0.031^*$

注釈: <sup>a</sup> 0 = 男性, 1 = 女性. <sup>b</sup> 0 = 非 T キャリア (CC 遺伝子型), 1 = T キャリア (CT または TT 遺伝子型).

#### (7) 幼少期ストレスと DNA メチル化の相関

重回帰分析の結果に基づき、双極性障害患者において、rs1360780 の T アレルの有無による感情的虐待 / ネグレクトと、*FKBP5* イントロン 7 平均 DNA メチル化レベルの相関関係の違い

を調べるために、Spearman の順位相関分析を用いた。T キャリア (n = 23) では、感情的虐待 / ネグレクトと *FKBP5* イントロン 7 の平均 DNA メチル化レベルの間に、負の相関傾向が示された。一方、非 T キャリア (n = 34) では、感情的虐待 / ネグレクトと *FKBP5* イントロン 7 の平均 DNA メチル化レベルの間に、有意な相関や傾向は示されなかった。T キャリアと非 T キャリアのそれぞれの相関係数の差は、有意であった ( $z = 2.11, p = 0.035$ )。

#### (8) ラット母子分離ストレス

OFT における総移動距離、中央滞在時間、TST における無動時間に AFR 群、MS 群で有意な差はなかった。免疫組織染色では、前頭前野で IBA1 は MS 群で増加していたが、GFAP では差がなかった。Western blot では、PBR の発現に両群間での差は認めなかった。ChIP assay では、*FKBP5*、*Per1*、*Sgk1* の遺伝子の GREs 領域の GR との結合度は拘束ストレスによる経時的な変化を認めたが ( $p < 0.001 \sim 0.01$ )、AFR 群と MS 群では統計学的な有意差は認めなかった。

#### (9) 研究成果まとめ：気分障害研究

再分類版 CATS は、探索的因子分析によって感情的虐待 / ネグレクト、身体的虐待、孤独 / 心理的ストレス、両親の不仲、心的外傷性体験の 5 つの下位尺度で構成され、確認的因子分析によって適切な因子構造であることが示された。また、各下位尺度は内的整合性が良好であり、感情気質及び抑うつ症状と有意な相関を示したことから、再分類版 CATS の信頼性と妥当性が示された。よって、本研究で作成した再分類版 CATS を用いて、気分障害患者及び健常者の幼少期ストレスを評価し、幼少期ストレスのサブタイプと *FKBP5* の遺伝子多型、及び DNA メチル化の関連について検討した。遺伝子研究の目的は、気分障害患者及び健常者を対象に、幼少期ストレスのサブタイプと *FKBP5* SNP rs1360780 の相互作用が、*FKBP5* イントロン 7 DNA メチル化レベルに与える影響を調べることであった。結果、双極性障害患者において、CATS の下位尺度である感情的虐待 / ネグレクトと、rs1360780 の T アレルの相互作用は、*FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化レベル低下と有意に関連していることが示された。すなわち、双極性障害患者では、*FKBP5* SNP rs1360780 の T アレルを有すると、幼少期ストレスのサブタイプである感情的虐待 / ネグレクトとの相互作用により、*FKBP5* イントロン 7 の DNA メチル化レベルが低下することが示唆された。

#### (10) 研究成果まとめ：ラット母子分離ストレス

今回実施した行動実験の結果からは、MS のみのストレスではうつ行動を示さなかった。免疫組織染色で IBA1 が増加していたことから、MS によってマイクログリアが数的には増加しており、これは先行研究と一致していた。しかしながら PBR は増加していなかったため、MS のストレスではマイクログリアの活性化には変化がなかった。ChIP assay によって、拘束ストレスで GR がターゲットとする遺伝子への GR の結合度は増加しこれは先行研究と一致していたが、母子分離ストレスによる効果は示せなかった。マイクログリアには *Fkbp5* が豊富に発現していることが知られており、マイクログリアはシナプス可塑性に関与していることから、*Fkbp5* はマイクログリアの変化を介してシナプス可塑性に関与している可能性が示唆される。

#### 【参考文献】

1. Edwards, V.J., et al., *Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(8): p. 1453-60.
2. Klengel, T., et al., *Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions*. Nat Neurosci, 2013. **16**(1): p. 33-41.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito Taku, Toda Hiroyuki, Inoue Takeshi, Koga Minori, Tanichi Masaaki, Takeshita Shogo, Nakagawa Ryuichi, Nagamine Masanori, Masuya Jiro, Tanabe Hajime, Shimizu Kunio, Kusumi Ichiro, Yoshino Aihide	4. 巻 257
2. 論文標題 Relationship between the subtypes of child abuse and affective temperaments: Comparison of depression and bipolar disorder patients and healthy controls using the reclassified Child Abuse and Trauma Scale	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 396 ~ 403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2019.06.043	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 Saito Taku, Shinozaki Gen, Koga Minori, Tanichi Masaaki, Takeshita Shogo, Nakagawa Ryuichi, Nagamine Masanori, Cho Hyunkeun R., Morimoto Yuji, Kobayashi Yasushi, Yoshino Aihide, Toda Hiroyuki	4. 巻 272
2. 論文標題 Effect of interaction between a specific subtype of child abuse and the FKBP5 rs1360780 SNP on DNA methylation among patients with bipolar disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 417 ~ 422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2020.03.120	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 戸田裕之
2. 発表標題 これからのうつ病治療幼少期ストレスから考える治療
3. 学会等名 第16 回日本うつ病学会総会, 徳島（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤 拓, 戸田 裕之, 古賀 農人, 谷知 正章, 竹下 昇吾, 中川 隆一, 長峯 正典, 吉野 相英
2. 発表標題 双極性障害における幼少期ストレスとFKBP5 の一塩基多型、DNA メチル化との関係
3. 学会等名 第38 回躁うつ病の薬理 生化学的研究懇話会, 熱海
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 篠崎 正紀, 梁木 百合香, 古賀 農人, 戸田 裕之, 浅井 史穂, 三井 由美, 長峯 正典, 吉野 相英
2. 発表標題 幼少期ストレスは前頭前野のマイクログリアの質的变化ではなく数量的な変化を引き起こす
3. 学会等名 第38 回躁うつ病の薬理 生化学的研究懇話会, 熱海
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Toda, Masaaki Tanichi, Shinichi Tokuno, Shogo Takeshita, Masanori Nagamine, Kunio Shimizu, Aihided Yoshino
2. 発表標題 Effects of maternal separation stress on inflammatory cytokines in a rat model of post-traumatic stress disorder
3. 学会等名 Neuroscience 2019, Chicago (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. TODA, M. TANICHI, M. KOGA, T. SAITO, S. ENOMOTO, S. TAKESHITA, F. ASAI, Y. MITSUI, M. NAGAMINE, M. FUJITA, K. SHIMIZU, A. YOSHINO
2. 発表標題 Immobilization stress enhances the hippocampal mRNA expression of FKBP5 in maternal separation rats
3. 学会等名 neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. TANICHI, H. TODA, M. KOGA, T. SAITO, S. ENOMOTO, F. ASAI, Y. MITSUI, M. NAGAMINE, K. SHIMIZU, A. YOSHINO
2. 発表標題 Impacts on the stress reactivity in adult rats of maternal separation as early life stress
3. 学会等名 WFSBP2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷知 正章, 戸田 裕之, 清水 邦夫, 古賀 農人, 斉藤 拓, 榎本 真悟, 朴 秀賢, 浅井 史穂, 三井 由美, 長 峯 正典, 澤村 岳人, 藤田 真敬, 吉野 相英
2. 発表標題 自発運動促進と感覚刺激増加はシャトル箱法PTSD モデルラットの神経栄養因子とFKBP5 のmRNA 発現に異なる影響をもたらす
3. 学会等名 第37 回躁うつ病の薬理 生化学的研究懇話
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤 拓, 戸田 裕之, 谷知 正章, 竹下 昇吾, 浅井 史穂, 三井 由美, 長 峯 正典, 清水 邦夫, 吉野 相英
2. 発表標題 うつ病患者におけるFKBP5 遺伝子多型と幼少期ストレス、気質、抑うつ症状との関連
3. 学会等名 第15 回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田 裕之
2. 発表標題 シンポジウム10 社会と個人の相互作用としての気分障害: 養育環境との相互作用の観点から
3. 学会等名 第15 回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田 裕之
2. 発表標題 シンポジウム26: 精神疾患の新しい創薬ターゲットを多角的に考察する: 幼少期のストレスのストレス応答回路に与える影響から創薬を考える
3. 学会等名 第114 回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	清水 邦夫  (Shimizu Kunio)  (00531641)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 行動科学研究部門・教授  (82406)	
研究分担者	古賀 農人  (Koga Minori)  (70744936)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・精神科学・助教  (82406)	

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