

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07891

研究課題名(和文) 周産期ストレスによる神経幹細胞分化への影響とそのメカニズム

研究課題名(英文) The Impact of Perinatal Stress on Neural Stem Cell Differentiation and Its Mechanisms

研究代表者

安達 直樹 (Adachi, Naoki)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：00450601

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)：本研究ではグルココルチコイドが神経幹細胞の分化に与える影響を詳細に解析した。in vitro実験において、グルココルチコイドがアストロサイトへの分化を促進し、オリゴデンドロサイトへの分化を抑制することをみだし、この分化割りの攪乱に関わる2つの細胞内シグナルを同定した。さらに次世代シーケンス技術を用いて、これに関連する遺伝子群を特定した。in vivo実験では、当初の計画ほどの進展ができなかったが、CRISPR-Cas9技術を用いたゲノム編集によって、神経幹細胞の分化運命を追跡できるシステムを確立した。これにより、今後、胎仔期のグルココルチコイド曝露が成長後の脳機能に与える影響を解析できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化運命に与える影響を分子レベルで解明し、周産期のストレスが長期的な脳機能に与える影響を示したことである。この知見は、精神疾患の予防や治療法の開発に寄与するだけでなく、周産期のストレス管理やステロイド使用のガイドライン策定にも大きく貢献する。また、グルココルチコイドによる神経幹細胞の運命決定攪乱に関わる細胞内シグナルに関する知見は、今後、胎内ストレスが脳の発達に与える悪影響を緩和するための特定のシグナル経路を標的とした新たな治療戦略の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：This study thoroughly analyzed the impact of glucocorticoids on the differentiation of neural stem cells. In vitro experiments demonstrated that glucocorticoids promote differentiation into astrocytes while inhibiting differentiation into oligodendrocytes. Two intracellular signaling pathways involved in this disruption of differentiation balance were identified. Additionally, next-generation sequencing technology was used to identify the gene groups associated with these processes.

Although in vivo experiments did not progress as initially planned, we established a system for tracking the differentiation fate of neural stem cells using CRISPR-Cas9 genome editing technology. This advancement will enable future analysis of how fetal exposure to glucocorticoids affects brain function later in life.

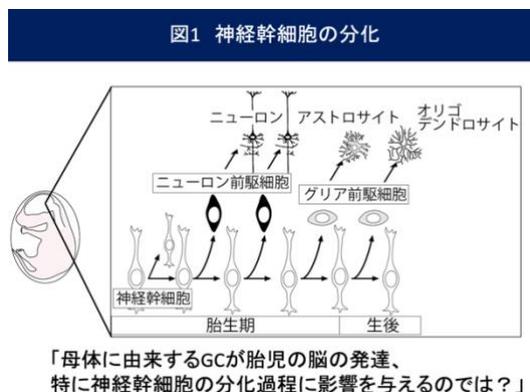
研究分野：神経科学

キーワード：グルココルチコイド 神経幹細胞 分化

1. 研究開始当初の背景

本研究は、周産期のストレスが胎児の神経幹細胞分化過程にどのような影響を与えるのかを、ストレス時に分泌されるグルココルチコイドに着目して解析するものであった。近年、周産期や乳幼児期にかかるストレスが子どもの脳の発達や精神疾患の発症に影響を及ぼすことが報告されているが、そのメカニズムに迫った研究は少なかった。本研究は、ニューロンとアストロサイト、オリゴデンドロサイトという2種類のグリア細胞への分化能を持つ神経幹細胞の運命決定過程にグルココルチコイドがどのような影響を及ぼすのかを明らかにすることを目指していた。

脳の発生・発達過程において、神経幹細胞はまず対称分裂を繰り返して幹細胞の数を増やし、次にニューロン前駆細胞と神経幹細胞を生み出す非対称分裂を行う。その後、胎生期の終盤から生後にかけて、グリア細胞前駆細胞を産生する(図1)。この神経幹細胞の分化過程が、グルココルチコイドによって左右される場合、周産期もしくは乳幼児期のストレスによって発達中の脳を構成する細胞の割合が変化し、成長後の脳機能に影響を与える可能性がある。こうした背景から、母体のストレスがグルココルチコイドを介して胎児の脳の発達に及ぼす影響を解析することは重要であると考えた。



これまで、神経幹細胞の正常な分化過程を制御する因子の研究は盛んに行われてきたが、ストレス時やグルココルチコイドの影響を調べた研究は少なかった。グルココルチコイドはうつ病研究において注目される因子であるが、うつ病が青年期以降に発症しやすいことから、これまでの研究は主に成熟後のニューロンに対する影響に焦点を当ててきた。しかし、胎生期から乳幼児期の脳発達過程における異常が、成長後の認知機能低下や精神疾患発症の引き金となる可能性が指摘されている。

Barkerらは、イングランドとウェールズ地方における1911-1914年の妊産婦死亡率と、その時期に生まれた人の脳卒中死亡率との間に相関があることを発表し、胎生期の環境が成長後の健康に与える影響を示唆している[1]。また、母親が妊娠中に抑うつ状態や大きなストレスを経験することで、子どもの認知機能や運動機能の低下、不安障害や抑うつ、注意欠如・多動症(ADHD)や統合失調症などの精神疾患発症のリスクが増大するという報告が、2010年代だけでも100報を超えている[2-5]。さらに、McEwenらは、妊娠中の合成グルココルチコイド投与(デキサメタゾンやベタメタゾン)が、子どもの6-10歳時の前帯状皮質の厚さを30%以上低下させることを報告している[6]。また、Davisらは、母親が妊娠中に抑うつ状態や強いストレスを経験すると、子どもの大脳皮質の厚みが低下し、青年期に抑うつ症状を呈するリスクが増大することを示している[7]。

本研究は、母体のストレスがグルココルチコイドを介して胎児の脳に与える影響を詳細に解析することで、精神疾患の予防や治療に向けた新たな知見を提供することを目指した。これにより、グルココルチコイドが子どもの脳発達に与える影響を明らかにし、周産期のステロイド使用に関する新しい指針を提供することが期待された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、周産期のストレスが母体のグルココルチコイドを介して胎児の神経幹細胞分化過程に与える影響を明らかにすることである。特に、グルココルチコイドが神経幹細胞の運命決定過程にどのように影響するかを解析し、その分子メカニズムを解明することを目指した。さらに、母体へのストレスやグルココルチコイドが、胎児の脳形成や成長後の脳機能にどのように影響を与えるのかを明らかにする。

これまでの研究では、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化に与える影響については十分に解明されていない。ラット神経幹細胞を用いた予備的な研究において、グルココルチコイドがアストロサイトへの分化を促進し、オリゴデンドロサイトへの分化を抑制する可能性があることを見いだした。また、ニューロンへの分化には影響を与えないことも明らかにしている。この知見に基づき、グルココルチコイドによる神経幹細胞の運命決定過程の詳細な分子メカニズムを解明し、その影響が成長後の脳機能にどのように現れるのかを解析することが本研究の目的である。

さらに、本研究によって、周産期のストレスによる脳機能発達障害という新しい観点を提供し、うつ病などの精神疾患における新たな予防法の開発に繋がる可能性がある。グルココルチコイ

ドが脳の発達に与える影響を解明することで、周産期のステロイド使用に関する知見を提供し、再生医療における iPS 細胞の品質管理にも寄与することを目指している。

3. 研究の方法

本研究は、以下の二つの主要な実験計画を柱として進めた。これらの計画により、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化運命に与える影響を *in vitro* および *in vivo* の両方で詳細に解析した。

○グルココルチコイドによる神経幹細胞分化制御の分子メカニズムの解明

胎生 14.5 日齢のラット終脳から培養した神経幹細胞を用いて、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化に与える影響を *in vitro* で詳細に解析した。予備的実験では、グルココルチコイドが神経幹細胞においてアストロサイト分化に重要な STAT3 を活性化し、同時にオリゴデンドロサイト分化に必須の mTOR シグナルを減弱させる可能性ことが示唆されていた。本研究では、STAT3 のインヒビターや活性化型 mTOR の強制発現を行い、グルココルチコイドの分化制御作用を詳細に検証した。

次に、次世代シーケンス技術を用いて、グルココルチコイド曝露後の神経幹細胞内の mRNA 発現変動を網羅的に解析した。これにより、グルココルチコイドによる遺伝子発現変動の全体像を把握し、分化制御に関与する可能性のある新たな遺伝子や転写因子を特定した。具体的には、RNA シークエンシング (RNA-seq) を用いて、グルココルチコイド曝露後の神経幹細胞内で特異的に発現が変動する遺伝子群を同定し、それらの遺伝子が STAT3 や mTOR の上流・下流でどのように機能するかを解析した。これにより、グルココルチコイドによる神経幹細胞の分化運命決定のメカニズムを包括的に理解することを目指した。

○*in vivo* におけるグルココルチコイドによる神経幹細胞運命決定の検証

in vitro で得られた知見を *in vivo* において検証するために、胎生期のラットを用いた実験を行った。具体的には、グルココルチコイド曝露を受けた母ラットの胎仔脳内で神経幹細胞の運命決定がどのように変化するかを追跡する方法の確立を目指した。Crispr-Cas9 システムを利用して神経幹細胞の β アクチンの C 末端に HA タグを挿入する遺伝子編集を行った。この方法は、子宮内エレクトロポレーションによって遺伝子導入を行うことで実現する。

この技術により、グルココルチコイド曝露を受けた神経幹細胞が、成長過程でどのような細胞に分化するかを詳細に追跡する。HA タグを目印にすることで、神経幹細胞の運命決定がグルココルチコイドによってどのように影響を受けるかを明確にする。これにより、グルココルチコイド曝露がアストロサイトへの分化を促進し、ニューロンへの分化には影響を与えないことが確認する。

4. 研究成果

平成 30 年度から令和元年度にかけて、「グルココルチコイドによる神経幹細胞分化制御の分子メカニズムの解明」を目的として研究を進めた。まず、ラット培養神経幹細胞において、グルココルチコイドがアストロサイトへの分化を促進し、オリゴデンドロサイトへの分化を抑制することを明らかにした (図 2)。さらに、グルココルチコイドが STAT シグナルを活性化し、mTOR シグナルを減弱させることで神経幹細胞の分化を制御する現象を確認した。

グルココルチコイドが神経幹細胞の分化に及ぼす影響の具体的なメカニズムを詳細に解明することができた。特に、GR のノックダウンや活性化型 mTOR の強制発現実験を通じて、グルココルチコイドが STAT3 の活性化を通じてアストロサイトへの分化を促進し、同時に mTOR の活性化を減弱させることでオリゴデンドロサイトへの分化を抑制することが確認された。これにより、グルココルチコイドが神経幹細胞の運命決定に与える影響が明らかになった (図 3)。

図2 GCはアストロサイトへの分化を促進しオリゴデンドロサイトへの分化を抑制する

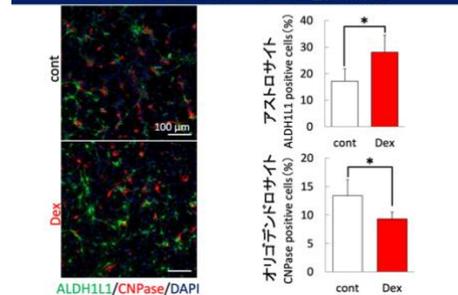
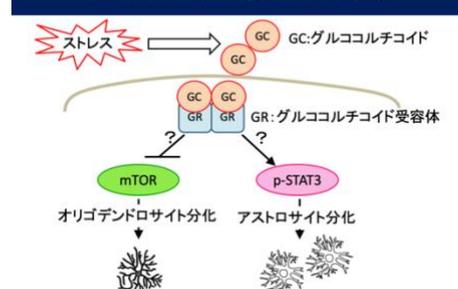


図3 GCによるグリア細胞への分化経路



さらに、研究期間中には次世代シーケンス技術を用いて、グルココルチコイド曝露後の神経幹細胞内の mRNA 発現変動を解析し、塩基性 helix-loop-helix (bHLH) 因子群がグルココルチコイドによる神経幹細胞の運命決定攪乱に関わることが示唆された。現在、詳細な検討を継続しており、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化に及ぼす影響を媒介する具体的な遺伝子群や分子機構が明らかになりつつある。

令和2年度から令和5年度にかけて、グルココルチコイドが神経幹細胞に及ぼす影響を *in vivo* で検証するための実験系の確立を行った。ゲノム編集技術と子宮内エレクトロポレーション技術を用いて、*in utero* での神経幹細胞の分化を安定して追跡できる実験系を確立することができた。この実験系を用いて、現在、グルココルチコイド投与が神経幹細胞のアストロサイトへの分化を促進し、ニューロンへの分化にはほとんど影響を与えないことを *in vivo* で確認している。

グルココルチコイド投与やストレス負荷を受けた母ラットから生まれた仔ラットの青年期に、不安様行動や記憶試験を行い、神経幹細胞の運命決定への影響を検証することを計画していたが、ゲノム編集技術を用いた実験系の確立に時間を要し、残念ながら研究期間中に解析することはできなかった。

オリゴデンドロサイトへの分化に関しては、マーカーによる染色結果と細胞数の計測に一貫性がなく、さらなる研究が必要であることが明らかになった。今後は、使用する抗体を変更するなどの方法を検討し、ミエリンの密度が高い染色像を用いた評価方法を確立して、より正確にオリゴデンドロサイトの分化を評価できるようにすることが必要である。また、グルココルチコイドによる神経幹細胞の分化制御メカニズムの詳細な解析を進めるために、新たなシグナル分子や転写因子の特定にも取り組む予定である。

これらの進展により、グルココルチコイドが神経幹細胞の分化運命に与える影響のメカニズムが一層明らかとなり、神経発達障害の予防や治療に向けた新たな知見が得られることが期待される。また、本研究の成果は、周産期のストレス管理や精神疾患予防のための新たな戦略を提供するものであり、再生医療にも貢献する可能性がある。特に、iPS細胞を用いた再生医療において、神経幹細胞の分化制御メカニズムの解明が細胞純度の向上や治療効果の最適化に寄与することが期待される。

この研究の結果は、精神疾患の発症メカニズムの解明や予防法の開発に向けた重要な基礎データを提供するものである。特に、うつ病や統合失調症などの精神疾患に対する新しい治療戦略の開発に貢献する可能性が高い。さらに、周産期のストレスが子どもの脳発達に与える影響を詳細に解析することで、母体および胎児の健康管理における新しい指針を提供することができる。

本研究の成果を基に、今後はさらなる研究を進め、グルココルチコイドの作用メカニズムを詳細に解明するとともに、神経幹細胞の分化制御における新しいターゲット分子の特定やその機能解析を行う予定である。最終的には、精神疾患の予防や治療、さらには再生医療における応用可能性を追求し、社会的に有益な成果を提供することを目指している。

<引用文献>

- [1] Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90710-1.
- [2] Glover V. Is the association between maternal stress during pregnancy and the child's depression partly causal, and what should we do about it? *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Apr;139(4):309-310. doi: 10.1111/ACPS.13015.
- [3] Slykerman R, Thompson JF, Waldie KE, Murphy R, Wall CR, Mitchell EA. Maternal stress during pregnancy is associated with moderate to severe depression in 11-year-old children. *Acta Paediatr*. 2015 Jan;104(1):68-74. doi: 10.1111/APA.12787.
- [4] Polańska K, Król A, Merez-Kot D, Jurewicz J, Makowiec-Dabrowska T, Chiarotti F, Calamandrei G, Hanke W. Maternal stress during pregnancy and neurodevelopmental outcomes of children during the first 2 years of life. *J Paediatr Child Health*. 2017 Mar;53(3):263-270. doi: 10.1111/JPC.13422.
- [5] Buss C, Davis EP, Hobel CJ, Sandman CA. Maternal pregnancy-specific anxiety is associated with child executive function at 6-9 years age. *Stress*. 2011 Oct 13;14(6):665-676. doi: 10.3109/10253890.2011.623250.

[6] McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(1):3-23. doi: 10.1038/npp.2015.171.

[7] Davis EP, Hankin BL, Glynn LM, Head K, Kim DJ, Sandman CA. Prenatal maternal stress, child cortical thickness, and adolescent depressive symptoms. *Child Dev*. 2020 Jan;91(1) . doi: 10.1111/cdev.13268.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ohashi Yusuke, Sakhri Fatma Zahra, Ikemoto Hideshi, Okumo Takayuki, Adachi Naoki, Sunagawa Masataka	4. 巻 13
2. 論文標題 Yokukansan Inhibits the Development of Morphine Tolerance by Regulating Presynaptic Proteins in DRG Neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 862539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.862539	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 Kitano Manabu, Fukuoka Seiya, Adachi Naoki, Hisamitsu Tadashi, Sunagawa Masataka	4. 巻 14
2. 論文標題 Shoseiryuto Ameliorated TDI-Induced Allergic Rhinitis by Suppressing IL-33 Release from Nasal Epithelial Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14102083	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 Sakhri FZ, Adachi N, Zerizer S, Ohashi Y, Ikemoto H, Tsukada M, Kabouche Z, Hisamitsu T, Sunagawa M.	4. 巻 35
2. 論文標題 Behavioral and neurological improvement by Cydonia oblonga fruit extract in chronic immobilization stress rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phytother Res.	6. 最初と最後の頁 2074-2084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ptr.6953.	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 該当する
1. 著者名 Koshimizu H, Matsuoka H, Nakajima Y, Kawai A, Ono J, Ohta KI, Miki T, Sunagawa M, Adachi N, Suzuki S.	4. 巻 41
2. 論文標題 Brain-derived neurotrophic factor predominantly regulates the expression of synapse-related genes in the striatum: Insights from in vitro transcriptomics.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacol Rep.	6. 最初と最後の頁 485-495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12208.	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 Ebihara N, Ikemoto H, Adachi N, Okumo T, Kimura T, Yusa K, Hattori S, Manabe A, Hisamitsu T, Sunagawa M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Analgesic Effect of Combined Therapy with the Japanese Herbal Medicine "Yokukansan" and Electroacupuncture in Rats with Acute Inflammatory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pain. Medicines (Basel).	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines8060031.	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 Adachi N, ZahraSakhri F, Ikemoto H, Ohashi Y, Kato M, Inoue T, Hisamitsu T, Sunagawa M	4. 巻 12
2. 論文標題 Kamikihito rescued depressive-like behaviors and hippocampus neurogenesis in chronic restraint stress rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Tradit Complement Med.	6. 最初と最後の頁 172-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcme.2021.08.001	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

1. 著者名 Kunieda, Y.; Okumo, T.; Ikemoto, H.; Adachi, N.; Tanaka, M.; Kimura, T.; Yusa, K.; Kanzaki, K.; Sunagawa, M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Analgesic Effect of Boiogito, a Japanese Traditional Kampo Medicine, on Post-Traumatic Knee Osteoarthritis through Inhibition of ERK1/2 Phosphorylation in the Dorsal Horn of the Spinal Cord	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Appl. Sci.	6. 最初と最後の頁 8421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app11188421	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 Koshimizu Hisatsugu, Suzuki Shingo, Kawai Anna, Miura Ryuichiro, Ohta Ken ichi, Miki Takanori, Adachi Naoki, Matsuoka Hidetada	4. 巻 40
2. 論文標題 Vexin is upregulated in cerebral cortical neurons by brain derived neurotrophic factor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 275 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12119	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 Akanuma Yuko, Kato Mami, Takayama Yasunori, Ikemoto Hideshi, Adachi Naoki, Ohashi Yusuke, Yogi Wakako, Okumo Takayuki, Tsukada Mana, Sunagawa Masataka	4. 巻 7
2. 論文標題 Analgesic Efficacy of a Combination of Fentanyl and a Japanese Herbal Medicine "Yokukansan" in Rats with Acute Inflammatory Pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicines	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines7120075	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 TAKAHARA-YAMAUCHI Risa, IKEMOTO Hideshi, OKUMO Takayuki, SAKHRI Fatma Zahra, HORIKAWA Hiroyuki, NAKAMURA Akiou, SAKAUE Satoshi, KATO Mami, ADACHI Naoki, SUNAGAWA Masataka	4. 巻 42
2. 論文標題 Analgesic effect of voluntary exercise in a rat model of persistent pain via suppression of microglial activation in the spinal cord	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 67 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.42.67	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 Wakatsuki Shuji, Takahashi Yoko, Shibata Megumi, Adachi Naoki, Numakawa Tadahiro, Kunugi Hiroshi, Araki Toshiyuki	4. 巻 220
2. 論文標題 Small noncoding vault RNA modulates synapse formation by amplifying MAPK signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e201911078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201911078	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 安達直樹	4. 巻 38
2. 論文標題 ストレスとグルココルチコイド 母体にかかるストレスが胎児に与える影響とそのメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1578 ~ 1582
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 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 Adachi Naoki, Suzuki Shingo, Matsuoka Hidetada, Fushimi Satoko, Ono Junichiro, Ohta Ken-ichi, Hirai Yohei, Miki Takanori, Koshimizu Hisatsugu	4. 巻 146
2. 論文標題 Corticotropin-releasing hormone-binding protein is up-regulated by brain-derived neurotrophic factor and is secreted in an activity-dependent manner in rat cerebral cortical neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 99 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14310	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 Numakawa Tadahiro, Odaka Haruki, Adachi Naoki, Chiba Shuichi, Ooshima Yoshiko, Matsuno Hitomi, Nakajima Shingo, Yoshimura Aya, Fumimoto Kazuhiro, Hirai Yohei, Kunugi Hiroshi	4. 巻 118
2. 論文標題 Basic fibroblast growth factor increased glucocorticoid receptors in cortical neurons through MAP kinase pathway	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 217 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2018.06.009	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 Numakawa Tadahiro, Odaka Haruki, Adachi Naoki	4. 巻 19
2. 論文標題 Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113650	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 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 安達 直樹, 北野 学, 福岡 聖也, 久光 正, 砂川 正隆
2. 発表標題 Shoseiryuto improved TDI-induced allergic rhinitis symptoms via inhibiting IL-33 release from nasal epithelial cells.
3. 学会等名 日本生理学会第100回記念大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 砂川 正隆、加藤 真未、高山 靖規、池本 英志、安達 直樹、大橋 祐介、奥茂 敬恭、山口 孝二郎、塚田 愛、石野 尚吾
2. 発表標題 漢方処方による鎮痛作用の検討～ラット急性炎症性疼痛モデルを用いた基礎研究～
3. 学会等名 第33回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥茂 敬恭、池本 英志、大池 潤、國枝 裕介、中井 真悟、大橋 祐介、高山 靖規、安達 直樹、塚田 愛、砂川 正隆
2. 発表標題 変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の作用機序～モデルラットを用いた基礎研究～
3. 学会等名 第33回日本疼痛漢方研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakhri FZ, Adachi N, Ohashi Y, Ikemoto H, Sunagawa M
2. 発表標題 Kamikihito suppressed depressive behavior via promotion of neurogenesis in chronic restrain stress
3. 学会等名 Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum 2022 (Paris, France) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達 直樹、大橋 祐介、ザハラ サクリ ファトマ、池本 英志、與儀 和香子、奥茂 敬恭、砂川 正隆
2. 発表標題 抑肝散は後根神経節ニューロンのシナプス機能制御を介して、モルヒネ耐性を抑制する
3. 学会等名 第99回 日本生理学会(仙台)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池本 英志, 安達 直樹, 高原里紗, 堀川 浩之, 奥茂 敬恭, チュロウンバト オコンチメグ, 久光 正, 砂川 正隆
2. 発表標題 持続性炎症性疼痛に対するミクログリア活性およびBDNF/TrkBシグナルの抑制を介した自発運動の鎮痛効果
3. 学会等名 第99回 日本生理学会(仙台)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥茂 敬恭, 望月 碧, 池本 英志, 安達 直樹, 木村 太郎, 高山 靖規, 塚田 愛, 砂川 正隆
2. 発表標題 防己黄耆湯によるマトリックスメタロプロテアーゼ13産生抑制作用の検討-ヒトOA患者由来滑膜細胞を用いたin vitro実験-
3. 学会等名 第99回 日本生理学会(仙台)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安達 直樹, サクリ ファトマ ザハラ, 大橋 祐介, 塚田 愛, 加藤 真未, 池本 英志, 砂川 正隆
2. 発表標題 加味帰脾湯は、拘束ストレスモデルラットのうつ様行動と海馬神経新生障害を改善する
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池本 英志, 山内 里紗, 安達 直樹, 奥茂 敬恭, 堀川 浩之, 中村 明央, 坂上 聡志, 久光 正, 砂川 正隆
2. 発表標題 ミクログリア活性化抑制を介した持続性炎症性疼痛に対する自発運動による鎮痛効果
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安達直樹
2. 発表標題 妊娠期ストレスが胎仔の神経幹細胞の細胞系譜決定に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Adachi N, Ando M, Sakhri F.Z, Ikemoto H, Ohashi Y., Tsukada M, Takayama Y, Hirai Y, Sunagawa M.
2. 発表標題 Possible Mechanisms of Astrocyte Senescence in a Hepatic Encephalopathy Model
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sakhri FZ, Adachi N, Kabouche Z, Zerizer S, Sunagawa M
2. 発表標題 Evaluation of antioxidant property, cytotoxicity and toxicity of Cydonia Oblonga fruit extract
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安達直樹、池本 英志、砂川 正隆
2. 発表標題 妊娠期ストレスが子ども的大脑皮質発達に及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第 9 回日本情動学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 文元 和弘、鈴木 辰吾、太田 健一、三木 崇範、平井 洋平、安達 直樹
2. 発表標題 A regulatory role for glucocorticoids in glial differentiation from rat neural stem/progenitor cells
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
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	鈴木 辰吾 (Suzuki Shingo) (50451430)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	

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