

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07133

研究課題名(和文) 幼若期ストレスによる精神機能発達障害と養育行動の機序解明からの薬物治療戦略

研究課題名(英文) Pharmacotherapeutic strategies from the elucidation of mechanisms underlying postnatal stress-induced neurodevelopmental dysfunction and parental behavior

研究代表者

山口 拓 (Yamaguchi, Taku)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：80325563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：幼若期ACTH投与ラットが示す成長後の抑うつ様行動は、抑うつ様行動を評価する行動解析(スクロース嗜好試験およびSplash試験)から、母獣隔離飼育群において発達期に母獣あるいは里親による哺育によって改善する可能性、および選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルボキサミンの治療的(ストレス負荷直後の処置)あるいは予防的(抑うつ様行動を発現する成熟期における処置)投与によっても改善した。また、幼若期ACTH投与ラットに認められる遅延性の抑うつ様行動の発現は、網羅的遺伝子発現解析の結果から、皮質前頭前野における時期特異的な発現パターンを示す脳内遺伝子群の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

幼若期ストレスモデルラットが示す成長後の抑うつ様行動は、発達期に母獣あるいは里親による哺育によって改善する可能性、および抗うつ薬の治療的あるいは予防的投与によっても改善した。これらの知見は、幼若期に曝露された過剰なストレスによる成長後の情動機能異常(例えば、抑うつ症状)の改善に、薬物療法(抗うつ薬)による治療介入のみならず、非薬物療法としての養育的介入の有用性を示唆すると考える。また、幼若期ACTH群に認められる遅延性の抑うつ様行動の発現は、時期特異的な発現パターンを示す脳内遺伝子群が関与することから、今後、その新たな脳内候補分子をターゲットとした治療戦略が期待される。

研究成果の概要(英文)：Depressive-like behaviors in rats exposed to pharmacological stress (namely ACTH administration) during the early postnatal period were possibly ameliorated by the maternal or foster care during the developmental period and were also ameliorated by therapeutic (treatment immediately after exposure to stress) or preventive (treatment during the mature period when depressive-like behaviors develop) administration of the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine, by behavioral analysis to evaluate depressive-like behaviors (sucrose preference test and Splash test). Furthermore, the expression of late-onset depressive-like behaviors in rats exposed to pharmacological stress during the early postnatal period suggested the involvement of a specific group of genes that show a time-specific expression pattern in the prefrontal cortex, according to the results of a comparative gene expression analysis.

研究分野：神経精神薬理学・行動薬理学

キーワード：神経発達障害 幼若期ストレス 抑うつ様行動 養育行動 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 薬物治療 DNAマイクロアレイ 網羅的遺伝子発現解析

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

- (1) 昨今の児童・小児期における精神疾患の増加ならびに「感情をうまく制御できない子供」の増加が指摘されていること背景には、幼児・児童虐待の増加があると考えられている。また、昨今の甚大な自然災害による生命に危険を及ぼすようなストレス体験が幼少期の生体を与える影響は計り知れず、その後の成長発達への懸念が問題視されている。つまり、幼児・児童期の過度なストレス体験が原因となって、適切な処置を受けることが出来ない場合、成長後に ADHD や自閉症を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが報告されている (Babenco O, et al., *Neurosci Biobehav Rev*, 2015)。また、脳機能発達段階において曝露された強い外傷性ストレスによる様々な精神的・身体的症状の神経科学的基盤は依然として明らかにされていない。
- (2) 昨今の小児・思春期における精神疾患の増加ならびに感情をうまく制御できない「キレる子供」の増加が指摘されていること背景には、過去の幼児・児童虐待の増加があると考えられている。また、昨今の大規模自然災害による強大なストレス体験が幼少期の生体を与える影響とその後の成長発達への懸念が問題視されている。本研究は、このような社会的問題の背景をなす精神疾患と幼児・児童期のストレスとの関係、心にトラブルを抱える子供たちの現状を科学的に解明する上で有用な情報を提供するものと考えられる。さらに、生育歴としての幼児・児童期の虐待体験が成人になってから表面化した発達障害を背景とする気分障害・不安障害や統合失調症の発症との関連性も指摘されているが、直接的なエビデンスは未だ不明である。本研究はこれらの臨床における未解決の問題にも一石を投じることが可能になると期待される。

2. 研究の目的

- (1) 乳児・幼児期の虐待体験が成長後に ADHD や自閉症を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが報告されている (Sullivan PM et al, *Child Abuse Negl*, 2000)。一方、自閉症においては遺伝的要因についての研究が数多くなされているが、この遺伝的要因と並んで出生後の環境因子に影響される後天的要因が指摘されている (Volkmar et al, *Lancet*, 2003)。これらのことから、幼児・児童期の虐待体験が原因となって、適切な処置を受けることが出来なかった場合、成長後に ADHD や自閉症を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが考えられる。
- (2) ブカレスト早期介入プロジェクト (BEIP) では、ルーマニアでの人口増加政策によって生まれた孤児の劣悪な収容施設から英国に渡った里子たちの追跡研究を行い、施設養育下で育った小児は里親養育下で育った小児に比べて、若年成人期に感情障害などの症状が発現することが報告されている (ネイサン・A・フォックス、日本財団スポンサード・セッション報告書、2015)。
- (3) これらを背景に本研究では、幼若期に薬理的ストレスを負荷したラットにおける発達障害の動物モデルを用いて、ストレス負荷を受けた仔獣が母獣から受ける「養育」の観点から発達障害モデルが発現する行動異常の発現メカニズムの病態生理学的解明、ならびに薬物治療に向けての前臨床評価法の確立と新規薬物治療の探索を目指す。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

幼若期 ACTH 投与モデルラットの作製

幼若期 (3 週齢) の Wistar 系雄性ラットに、ACTH の活性アナログである酢酸テトラコサチド (ACTH: 30 あるいは 100 μ g/rat/day) を 5 日間皮下投与した (ACTH 群)。ACTH 投与前、反復投与中、および投与初日から 1 週間毎にラットの体重を経時的に測定した。対照群として生理食塩水を同様に投与した (Saline 群)。ラットは室温 22 \pm 2 $^{\circ}$ C で 12 時間毎の明暗条件下 (19:00 - 7:00 に暗期) で飼育した。

(2) 行動学的検討

① スクロース嗜好試験

試験開始 1 週間前までに、1% スクロース水溶液に対して 2~3 日間の馴化を行った。試験開始前日、各々のラットを個別飼育にすると同時に絶水状態にした。試験開始前の準備として、同じ容量の給水瓶を 2 本用意し、1 つは滅菌水、もう一方はスクロース溶液を入れ、給水瓶を含めた重量を測定した後に各ケージを設置した (図 1)。絶水 24 時間後から滅菌水あるいはスク

ローズ溶液の飲水量を2日間測定した。1日目の測定後には、ラットの位置選択嗜好性を排除するために、給水瓶の左右を入れ替えて配置した。1日目と2日目それぞれの飲水量の合計を総飲水量(g)とした。またスクロース溶液に対する嗜好性(%)として「スクロース溶液消費量(g)×100/総飲水量(g)」を算出した。



図1
スクロース嗜好試験（飲水中の様子）
（左ボトル：水、右ボトル：1%スクロース水溶液）

② Splash 試験

本試験はスクロース噴霧誘発 Grooming 行動を指標としたうつ様行動評価試験である。ラットの頸部側背側に10%スクロース水溶液を霧吹きスプレーで3回噴霧し、その直後に観察ケージに入れて行動変容を5分間測定し、同時にビデオカメラにて撮影した(図2)。撮影した動画についてイベントカウンターを用いて Grooming 行動の持続時間および発現回数を計測した。この Grooming 行動は、前肢の舐め行動である Forepaw licking、洗顔行動の Preening、全身に対する Grooming 行動の Body-grooming の3種類に分けて測定した。



図2
Splash 試験におけるグルーミング行動の撮影風景

(3) DNA マイクロアレイ法

発達期(6週齢)および成熟前期(10~12週齢)における saline 群および ACTH 群それぞれの行動評価終了後、麻酔下において皮質前頭前野を摘出した(図3)。それぞれのサンプルについて total RNA を抽出した後、常法に従って Agilent Low-Input QuickAmp Labeling Kit, one color によりラベリング反応を、Agilent 社推奨のプロトコルにて、ハイブリダイゼーション、wash、scan を行った。マイクロアレイ解析には、Feature Extraction ソフトウェア (Agilent 社) によってデータを数値化し、統計処理ソフト R を用いて正規化を行った。正規化には quantile 法を用いた。

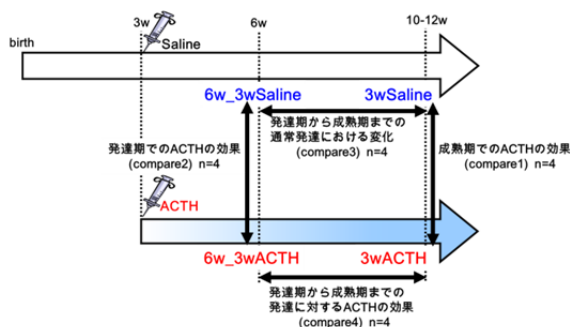


図3
マイクロアレイ遺伝子発現解析のための群構成

4. 研究成果

(1) 幼若期薬理学的ストレスによる成長後の抑うつ様行動における母獣による哺育効果

① 実験群構成

- ・母獣隔離飼育(no-dam)群；ACTH を投与後、母獣から離乳（隔離）してグループ飼養した群
- ・母獣飼育(w/dam)群；ACTH を投与後、母獣と共に8週齢まで飼養した群（8週齢以降は母獣から隔離）
- ・里親飼育(w/foster)群；ACTH を投与後、母獣ではない雌ラットと共に8週齢まで飼養した群（8週齢以降は母獣から隔離）

② スクロース嗜好試験：

w/dam 群、w/foster 群のスクロース嗜好性は、no-dam 群と比較して増加している傾向が認められた。

Splash 試験：

スクロース溶液の噴霧により誘発される Grooming 行動の発現時間は、w/dam および w/foster 群において増加傾向が認められた。

③ これまで、スクロース嗜好試験において幼若期 ACTH 投与ラットがスクロース嗜好性の低下を示し、抑うつ様行動を示すことを報告している。no-dam 群はこの幼若期 ACTH 投与ラットに相当し、ACTH 投与後の発達期における母獣あるいは里親による哺育によって、スクロース嗜好性が軽度な上昇を示したため、抑うつ様行動が抑制されていることが推察された。また、Splash 試験における幼若期 ACTH 投与ラット(=no-dam 群)のスクロース噴霧誘発 Grooming 行動の低下も抑うつ様行動を意味している。本試験では ACTH 投与後の発達期における母獣あるいは里親による哺育によって、スクロース噴霧誘発 Grooming 行動の増加傾向が認められたことから、抑うつ様行動が抑制された可能性が考えられる。

以上の結果から、幼若期 ACTH 投与ラット（母獣隔離飼育群）が示す成長後の抑うつ様行動は、発達期に母獣あるいは里親による哺育によって改善される可能性が示唆された。

(2) 幼若期薬理学的ストレス負荷ラットが示す成長後の抑うつ様行動に対するフルボキサミン成熟期反復投与の効果

①幼若期薬理学的ストレス負荷ラットの作製と薬物投与

幼若期(3週齢)の Wistar 系雄性ラットに、ACTH の活性アナログであるテトラコサクチド酢酸塩(ACTH1-24 : 200 μ g/rat/day)を 5 日間反復皮下投与した(3wACTH 群)。対照群として生理食塩水を同様に皮下投与した(Saline 群)。さらに、生理食塩水または ACTH の投与終了後から 7 週間後以降に滅菌水(1 mL/kg/day)または FLV (10 mg/kg/day [1mL/kg] : FLV 投与群) をそれぞれ 14 日間反復経口投与した。ラットは室温 22 \pm 2 $^{\circ}$ C で 12 時間毎の明暗条件下(19:00-7:00 に暗期)で飼育した。

②スクロース嗜好試験：

滅菌水とスクロース溶液の消費量合計である総飲水量は、成熟期において FLV 反復投与をした Saline 群では、対照群と比較して有意に低下したが、その他の群間には有意な差はなかった。3wACTH 群のスクロースに対する嗜好性は、対照である Saline 群と比較して有意に低下した(図 4)。この 3wACTH 群における低下したスクロース嗜好性は、成熟期における FLV 反復投与 (FLV 投与群) によって有意に改善作用が認められた(図 4)。

Splash 試験：

スクロース溶液の噴霧によって誘発される Grooming 行動の発現時間は、Saline 群と比較して 3wACTH 群では有意に減少した(図 5)。この 3wACTH 群におけるスクロース噴霧誘発 Grooming 行動の発現低下は、成熟期における FLV 反復投与(FLV 投与群)によって有意な改善作用が認められた(図 5)。

③3wACTH 群が示す成長後の抑うつ様行動、すなわちスクロースに対する嗜好性の低下及びスクロース噴霧誘発 Grooming 行動の発現時間の低下は、ACTH 処置後、抑うつ様行動が発現する 10 週齢以降での FLV 反復投与によってそれぞれ有意に改善した。また、3wACTH 群が示す成長後の抑うつ様行動は、ACTH 処置直後における早期の FLV 反復投与においても改善効果を示すことを明らかにしている。これらのことから 3wACTH 群が示す成長後の抑うつ様行動に対する FLV 反復投与は、投与時期が早期及び成熟期のいずれにおいても改善効果を示すことが明らかとなった。さらに FLV の薬理的性質から、投与時期を問わずにセロトニンの持続的な増加は、3wACTH 群の抑うつ様行動を改善させることが可能であると考えられる。

以上の結果から、幼若期薬理学的ストレス負荷ラットが示す成長後の抑うつ様行動は、薬理学的ストレス負荷直後の早期の FLV 反復投与のみならず、抑うつ様行動が発現する成熟期での同投与によっても改善した。したがって、幼若期薬理学的ストレス負荷ラットが示す成長後の抑うつ様行動の発現機序には、薬理学的ストレス負荷後から生じる脳内セロトニン神経系の活動低下が関与することが示唆された。

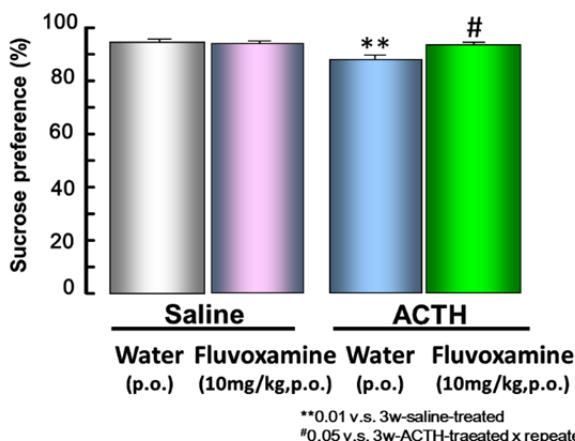


図 4 幼若期 ACTH 反復投与による成長後のスクロース嗜好性の低下 (抑うつ様行動) に対するフルボキサミン成熟期反復投与の効果
スクロース溶液に対する嗜好性 (%)

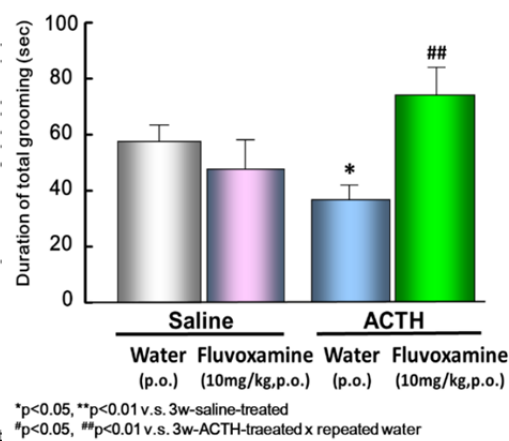


図 5 幼若期 ACTH 反復投与による成長後のスクロース噴霧誘発 Grooming 行動の発現低下 (抑うつ様行動) に対するフルボキサミン成熟期反復投与の効果

(3) 幼若期薬理学的ストレス負荷ラットの皮質前頭前野における網羅的遺伝子発現解析

抑うつ様行動を発現する成熟期の幼若期 ACTH 群は、対照群と比較して統計学的に有意差がある遺伝子のうち、182 遺伝子に 1.5 倍以上の発現増加が、55 遺伝子に 0.5 倍以下の発現減少が認められた。一方、抑うつ様行動が発現していない発達期の幼若期 ACTH 群では、308 遺伝子に 1.5 倍以上の発現増加が、85 遺伝子に 0.5 倍以下の発現減少が認められた(図 6、7)。これらの遺伝子発現変化において、発達期では変化がなく成熟期に発現変化が認められた遺伝子群として、プロスタノイド受容体サブタイプやサイトカインなどをコードする炎症関連遺伝子、細胞接着関連遺伝子などが検出された。

本研究結果から、幼若期薬理学的ストレス負荷ラットは、抑うつ様行動が成熟期から認められ、この行動異常は成熟後期の少なくとも 25 週齢まで持続した。さらに、幼若期の ACTH 投与による抑うつ様行動は、発達期では認められないことから、成熟期に発症する発現様式、すなわち “late onset (遅発性)” を示すことが明らかとなった。また、幼若期 ACTH 群に認められる遅延性の抑うつ様行動の発現には、皮質前頭前野における時期特異的な発現パターンを示す遺伝子群が関与することが示唆された。

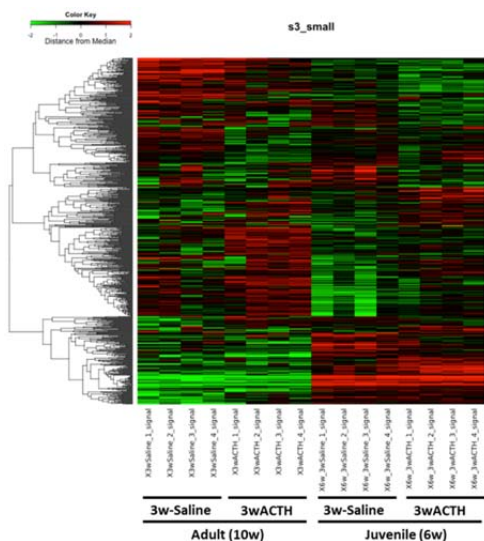


図 6
幼若期 ACTH 投与によって発現変動した遺伝子で作成した全サンプルの遺伝子クラスタリングとヒートマップ

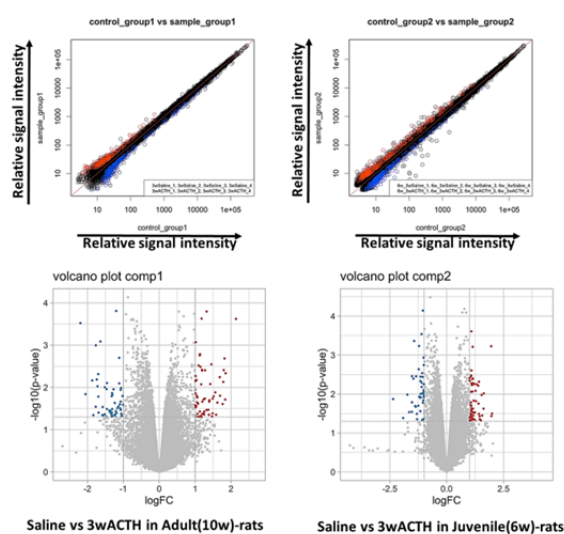


図 7
幼若期 ACTH 投与によって発現変動した遺伝子で作成した散布図および Volcano plot

<引用文献>

- 1) Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Jan;48:70-91. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.013. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25464029.
- 2) Sullivan PM, Knutson JF. The prevalence of disabilities and maltreatment among runaway children. *Child Abuse Negl.* 2000 Oct;24(10):1275-88. doi: 10.1016/s0145-2134(00)00181-2. PMID: 11075695.
- 3) Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet.* 2003 Oct 4;362(9390):1133-41. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14471-6. Erratum in: *Lancet.* 2004 Jan 17;363(9404):250. PMID: 14550703.
- 4) ネイサン・A・フォックス：乳幼児期の施設養育がもたらす子どもの発達への影響について“チャウシェスクの子どもたち”〜ブカレスト早期介入プロジェクト(BEIP)からの教訓〜、「子ども虐待防止世界会議 in 名古屋 2014」、日本財団スポンサード・セッション報告書 (2015)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 Nawata Yoko, Nishioku Tsuyoshi, Yamamoto Tsuneyuki, Yamaguchi Taku	4. 巻 257
2. 論文標題 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs cognitive function during withdrawal via activation of the arachidonic acid cascade in the hippocampus	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Drug and Alcohol Dependence	6. 最初と最後の頁 111139 ~ 111139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.drugalcdep.2024.111139	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 Suzuki Naoya, Hiraide Sachiko, Shikanai Hiroki, Isshiki Takeru, Yamaguchi Taku, Izumi Takeshi, Iizuka Kenji	4. 巻 154
2. 論文標題 Impaired monoamine neural system in the mPFC of SHRSP/Ezo as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 61 ~ 71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2023.12.002	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25件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 福森 良, 日高まどか, 上尾海南, 山口 拓
2. 発表標題 ストレスによる脳内カンナビノイドの量的変化
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021（札幌:オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 縄田陽子, 上野愛咲美, 西奥 剛, 山口 拓
2. 発表標題 嫌悪記憶の想起におけるエンドカンナビノイド分解酵素阻害薬の増強および抑制作用
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021（札幌:オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 縄田陽子、上野愛咲美、西奥 剛、山口 拓
2. 発表標題 恐怖記憶の想起における脳内カンナビノイドによる制御機構
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会（熊本:オンライン）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福森 良, 日高まどか、上尾海南、山口 拓
2. 発表標題 拘束ストレスによる脳内カンナビノイドの変化
3. 学会等名 第74回 日本薬理学会西南部会（久留米）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 縄田陽子、安作美香、西奥 剛、山口 拓
2. 発表標題 ンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスにおける社会性行動の低下
3. 学会等名 第74回 日本薬理学会西南部会（久留米）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 縄田陽子、安作美香、西奥 剛、山口 拓
2. 発表標題 カンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスにおける自閉スペクトラム症様行動の発現
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（福岡）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 拓、福森 良、吉岡充弘
2. 発表標題 幼若期薬理学的ストレスによる成長後の抑うつ様行動と縫線核内GABA神経機能の異常
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（福岡）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口 拓、篠崎亮佑、岡 辰也
2. 発表標題 雄性幼若SHRSP/Ezoの注意欠如・多動症(AD/HD)様行動に対するアドレナリン 2A受容体作動薬グアンファシンの改善効果
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口 拓
2. 発表標題 幼若期ストレスによる成長後の情動行動異常「シンポジウム：発達期ストレス曝露による神経精神障害と治療戦略の考究」
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会・第29回日本臨床精神神経薬理学会年会・第6回アジア神経精神薬理学会 合同年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nawata Y, Yamaguchi T., Fukumori R., Nishioku T., Yamamoto T.
2. 発表標題 Ameliorating effects of monoacylglycerol lipase inhibitor via cannabinoid CB1 receptors on the cue-induced reinstatement of methamphetamine-seeking and anxiety-like behaviors in methamphetamine self-administered rats,
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新地瑠海、荒木 優、福森 良、山口 拓
2. 発表標題 幼若期薬理学的ストレス負荷による成長後の抑うつ様行動に対する選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルボキサミンの効果
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会・第29回日本臨床精神神経薬理学会・第6回アジア神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡 辰也、篠崎亮佑、福森 良、山口 拓
2. 発表標題 幼若SHRSP/Ezoが示す注意欠如・多動性障害(AD/HD)様行動に対するアドレナリン 2A受容体作動薬の効果
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新地瑠海、荒木 優、福森 良、山口 拓
2. 発表標題 幼若期薬理学的ストレス負荷ラットが示す成長後の抑うつ様行動に対するフルボキサミン反復投与の効果
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口 拓、篠崎亮佑、岡 辰也
2. 発表標題 注意欠如・多動性障害(AD/HD)モデル動物としての雄性幼若SHRSP/Ezoにおける薬理学的妥当性：アドレナリン 2受容体作動薬の効果
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福森 良, 中島良佐、上尾海南、山口 拓
2. 発表標題 拘束ストレスによる不安様行動と脳内カンナビノイドの量的変化
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福森 良, 中島良佐、上尾海南、山口 拓
2. 発表標題 内因性カンナビノイド分解酵素阻害薬による拘束ストレス後の不安様行動に対する抗不安作用
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会（第44回日本生物学的精神医学会年会、第32回日本臨床精神神経薬理学会年会、第52回日本神経精神薬理学会年会および第6回日本精神薬学会総会学術集会・合同年会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福森 良, 中島良佐、上尾海南、山口 拓
2. 発表標題 拘束ストレス負荷によるマウスの不安様行動とエンドカンナビノイド分解酵素阻害薬の効果
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州・山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安作美香、縄田陽子、山口 拓、西奥 剛
2. 発表標題 カンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスにおける自閉スペクトラム症モデル動物としての妥当性
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州・山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 縄田陽子、安作美香、西奥 剛、山口 拓
2. 発表標題 カンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスにおける血清オキシトシンの低値と自閉スペクトラム症様行動の発現
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会 合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福森 良、中島良佐、上尾海南、山口 拓
2. 発表標題 拘束ストレス誘発不安様行動の発現における脳内カンナビノイドの量的低下
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 札幌
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福森 良、古家佳奈穂、笹山日和、高倉康孝、山口 拓
2. 発表標題 慢性拘束ストレス負荷マウスにおける不安様および抑うつ様行動に対するホスホジエステラーゼ-4阻害薬の効果
3. 学会等名 第76回 日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永野貴一、山口 拓、西奥 剛、縄田陽子
2. 発表標題 選択的コルチコトリピン放出因子CRF1受容体拮抗薬はカンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスの自閉スペクトラム症様行動を改善する
3. 学会等名 第40回日本薬学会九州・山口支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 縄田陽子、西奥 剛、山口 拓
2. 発表標題 非ペプチド性オキシトシン受容体アゴニストLIT-001はカンナビノイドCB1受容体遺伝子欠損マウスにおける自閉スペクトラム症様行動を改善する
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 / 第44回日本臨床薬理学会学術総会 合同年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福森 良、古家佳奈穂、笹山日和、高倉康孝、山口 拓
2. 発表標題 慢性拘束ストレスによるマウスの情動行動異常に対するロリプラムの効果
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 / 第44回日本臨床薬理学会学術総会 合同年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山口 拓、福森 良
2. 発表標題 幼若期薬理的ストレスラットの前頭前野における網羅的遺伝子発現解析
3. 学会等名 日本薬学会第144回年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎国際大学 教員・研究紹介
[http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data\[id\]=250](http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data[id]=250)
 長崎国際大学 教員・研究紹介
[http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data\[id\]=250](http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data[id]=250)

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

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