

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07137

研究課題名（和文）妊娠期のストレス曝露が誘発する子の情動障害に対する抑肝散の治療メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the treatment mechanism of yokukansan for emotional abnormality of offspring induced by stress exposure during pregnancy

研究代表者

宮川 和也（Miyagawa, Kazuya）

国際医療福祉大学・薬学部・准教授

研究者番号：10453408

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠中の母親への強度がストレス曝露が、子の精神発達に影響を及ぼすことが臨床研究により報告されている。本研究では、胎生期ストレス曝露モデルマウスを作成し、その病態生理学的特徴の解明を試みた。その結果、胎仔期における脳内のヒストン修飾を基盤としたエピジェネティクス制御機構の異常が、胎生期ストレスによる仔の精神発達障害に関与する可能性を見出した。さらに、胎生期ストレス刺激により惹起される情動障害に対する抑肝散母仔同服の効果について検討した結果、胎生期ストレス刺激により誘発される不安感受性亢進は、抑肝散母仔同服により改善し、その治療メカニズムにモノアミン神経系の変化が関与している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた知見は、妊娠期における強度なストレス曝露の危険性について警鐘を鳴らすものであり、妊婦のメンタルヘルスに対する意識向上につながると思う。さらに、小児に対して使用実績のある抑肝散の母仔同服の治療効果を実証したことから、妊娠期ストレスが惹起する子の精神発達に対する幼児および小児期における安全性の高い薬物治療の提案につながり、極めて社会的に意義深い研究成果であると思う。さらに、生化学的知見の累積により、エピジェネティクス制御機構やモノアミン神経系の機能変化に起因する可能性を見出し、そのエビデンス構築がなされたことは学術的意義も高いと思う。

研究成果の概要（英文）：The excessive stress exposure during pregnancy has been reported to have an impact on the mental development of the child, according to clinical studies. In the present study, we created a prenatal stress exposure mouse model and attempted to elucidate its pathophysiological characteristics. As a result, we discovered that abnormalities in the epigenetic control mechanism based on histone modifications in the brain during the prenatal period may be involved in the development of mental disorders in offspring caused by prenatal stress. Furthermore, we examined the effects of Yokukansan, a traditional Japanese herbal medicine, to both the mother and offspring, on the emotional disorders induced by prenatal stress stimuli. The results showed that the anxiety-like behavior induced by prenatal stress stimuli was improved by treatment with Yokukansan to the mother and offspring together, suggesting the involvement of changes in the monoamine neurons in the therapeutic mechanism.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：胎生期ストレス 抑肝散 エピジェネティクス 不安 漢方処方 ドパミン セロトニン

## 1. 研究開始当初の背景

脳機能の発達過程において、最も外界から影響を受けやすい時期は胎生期であり、この時期に過剰なストレスに曝露されることにより、中枢神経の発達や成長後の情動性の異常が惹起される可能性が考えられる。実際、妊娠期における母体への過度のストレス曝露が、子の成長後のストレス反応に影響を及ぼし得るという臨床報告がある。したがって、胎生期ストレスにより惹起される子のストレス反応性や精神症状の病態生理を明らかにするとともに、それらに対する適切な治療法を確立することが望まれる。我々は、以前の研究において、胎生期ストレス刺激を負荷した親マウスから生まれた仔マウスを用いて、行動学的・生化学的検討を行った。その結果、成長後、セロトニン(5-HT)神経の発現異常を伴う、ストレス適応障害が惹起されることを明らかにし、胎生期ストレスが子の精神機能発達に影響を及ぼすという臨床的知見を裏付けた。

また、漢方処方である抑肝散(柴胡、蒼朮(原典は白朮)、茯苓各、川芎、当帰、釣藤鈎、甘草)は、明代の小児医学書「保嬰撮要」の急驚風門の処方である。当初は小児の夜泣きや離乳に伴う精神不安などに対して、母児同服処方として造られたが、その後の応用範囲の拡大に伴い、現在では小児に限らず様々なストレス性精神疾患に適用されている。我々も以前の研究において、抑肝散がストレス適応促進効果を有していることを報告しており、その作用機序としてセロトニン神経系の関与が示唆されていることから、抑肝散が胎生期ストレス負荷による情動障害に対して治療効果を示すことが期待される。

一方、近年の分子生物学的な研究成果の累積により、多様な遺伝子情報の出納において、DNAあるいはヒストンなどのクロマチン修飾を中心とした、エピジェネティクス遺伝子発現調節機構が重要な役割を果たしていることが明らかにされている。神経精神科領域においても、多くの分子生物学的研究が、各種精神疾患の病態生理におけるエピジェネティクスの関与を強く示唆している。我々も以前の研究において、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬をマウスの脳室内に投与することで化学的に脳内のヒストンアセチル化を誘導したところ、急性ストレス刺激による情動性の低下が回復すること、これは海馬ヒストンH3アセチル化と経時的に相関することを見出している。

## 2. 研究の目的

妊娠期の母体の強度のストレス負荷が、子供の精神的脆弱性を惹起する。申請者らはこれまでに、抑肝散の幼少期慢性投与が、強度な胎生期ストレス刺激により誘発される成長後の情動障害を改善することを、マウスを用いた基礎薬理学的な研究で突き止めた。本研究ではこれまでの研究をさらに発展させ、詳細なメカニズムを解明することで、胎生期ストレス刺激が誘発する精神障害に対する早期の安全性の高い薬物治療の提唱を目的とした。

具体的には、申請者らが作成した胎生期ストレス負荷モデルマウスを用いて、脳内機能分子の変動とエピジェネティクス制御因子の変動を検証すること、また、化学的なヒストン修飾がストレス適応機構に影響を及ぼす機構を明らかにすること、さらに、抑肝散の治療効果について、抑肝散母仔同服モデルを作成し、行動薬理学的および生化学的に検証することである。

## 3. 研究の方法

全ての実験には ICR 系マウスを用いた。なお、本研究は実験動物に対する動物愛護上の問題に配慮し、「国際医療福祉大学実験動物規定」を遵守した上で適切な実験動物の飼育および動物実験を実施した。

#### (1)胎生期ストレス負荷モデルマウスの脳内エピジェネティクス機能分子の解析

交配翌日を胎生 0.5 日として、胎生 5.5 日目から 17.5 日目まで、1 日 1 回 6 時間(10:00-16:00)の拘束ストレスを妊娠マウスに負荷した。分娩後は通常飼育を行い 21 日齢において離乳した。離乳後は通常飼育を行った。その後、行動試験に従い情動性の変化に関する再現性を確認した直後に脳サンプルを採取した。また、同様のスケジュールで胎生期ストレスを曝露し、胎生 12.5 日目に胎仔脳を採取した。得られた脳サンプルを用いて、RT-PCR 法および Western blot 法に従い、エピジェネティクス制御機構関連分子の mRNA およびタンパク質発現量の変化を検討した。

#### (2)HDAC 阻害薬のストレス適応促進効果に関する行動薬理的・生化学的検討

マウスに 1 日 1 回 4 時間の拘束ストレスを 14 日間負荷するストレス非適応モデルマウス作成時において、1~13 日目の拘束ストレス負荷 2 時間前に HDAC 阻害薬であるトリコスタチン A (trichostatin A : TSA) を脳室内投与し、14 日目の最終ストレス負荷直後にホールボード試験に従い情動性を確認し、脳サンプルを採取した。得られたサンプルを用いて、Western blot 法に従い種々のタンパク質発現量を定量解析した。

#### (3)胎生期ストレス負荷モデルマウスに対する抑肝散母仔同服の治療効果に関する行動学的・生化学的検討

(1)と同様に胎生期ストレス負荷モデルマウスを作成し、出生日から粉末飼料に 3 % (w/w) の濃度で混合し、自由摂取とした。対照群、ストレス負荷群には通常粉末飼料を自由摂取とした。7 週齢にオープンフィールド試験に従い情動性を確認し、脳サンプルを採取した。得られた脳サンプルを用いて、RT-PCR 法および Western blot 法に従い、エピジェネティクス制御機構関連分子の mRNA およびタンパク質発現量の変化を検討した。

## 4 . 研究成果

#### (1)胎生期ストレス負荷モデルマウスの脳内エピジェネティクス機能分子の解析

我々は、以前の研究において、TSA をマウスの脳室内に投与することにより、海馬におけるヒストン H3 アセチル化と経時的に相関したストレス抵抗性が形成されることを報告している。これらの知見から、急性ストレスに対する脳内応答機構に、ヒストンアセチル化を基盤としたエピジェネティクス制御が関与している可能性が考えられる。本研究では、胎生期ストレス曝露による脳内エピジェネティクス修飾変化を多角的に検討した。その結果、成体海馬で HDAC2 mRNA の有意な増加および DNMT3a の増加傾向が認められた。一方、胎仔脳では、HDAC10 の有意な減少および DNMT3a の減少傾向が認められた。

#### (2)HDAC 阻害薬のストレス適応促進効果に関する行動薬理的・生化学的検討

我々は、以前の研究において、ストレス強度を変えてマウスに慢性負荷することで、ストレス適応モデルとストレス非適応モデルを確立している。すなわち、ホールボード試験により新奇環境における情動行動をストレス反応の指標として評価したところ、1 時間の拘束ス

トレス刺激の単回負荷により誘発される穴のぞき行動の減少が、1日1回14日間の繰り返し負荷により消失し、ストレスへの適応形成が認められる一方、4時間の拘束ストレス刺激の繰り返し負荷では穴のぞき行動の減少は消失せず、ストレス適応形成は認められない。本研究では、ストレス非適応モデルマウスを作成する際に化学的に脳内でヒストンアセチル化を誘導することで、ストレス適応が形成されるかを検証した。その結果、各日4時間の拘束ストレス刺激を負荷する2時間前にTSAを脳室内投与したところ、ストレス負荷により惹起されるホールボード試験での穴のぞき行動の減少が非ストレス群と同程度まで回復し、ストレス適応が形成された。さらに、脳内5-HT神経系の活性化がストレス適応形成に重要であるとのこれまでの我々の知見を踏まえ、TSAの脳室内投与により誘導されるストレス適応形成と脳内5-HT神経活性との関連についても検討した。その結果、TSAのストレス負荷前投与によりストレス適応が形成されたマウスの中脳において、5-HT合成酵素であるトリプトファン水酸化酵素(TPH)のタンパク質量が増加していることを見出した。以上の結果より、脳内におけるヒストンアセチル化は、ストレスに対する認知・処理機構に影響を及ぼし、ストレス適応形成を促進する可能性が示唆された。また、TSAは、TPH発現に關与するDNA領域が存在するヒストンのアセチル化を亢進させることによりユークロマチンを誘導し、TPH遺伝子の転写を活性化することでTPHタンパク質の発現を増加させたと考えられる。

### (3)胎生期ストレス負荷モデルマウスに対する抑肝散母仔同服の治療効果に関する行動学的・生化学的検討

オープンフィールド試験の結果から、胎生期ストレス曝露による情動障害と抑肝散の治療効果を判定した。本研究では総移動距離、立ち上がり回数および中央区画滞在時間について評価した。総移動距離および立ち

上がり回数には変化が認められなかったが、雄性マウスでは胎生期ストレス曝露により中央区画滞在時間の有意な短縮が認められ、抑肝散の母仔同服により対照群と同程度に回復した。雌性マウスでは、胎生期ストレス曝露により中央区画滞在時間の減少傾向が認められ、この変化も抑肝散の母仔同服により有意に回復した。

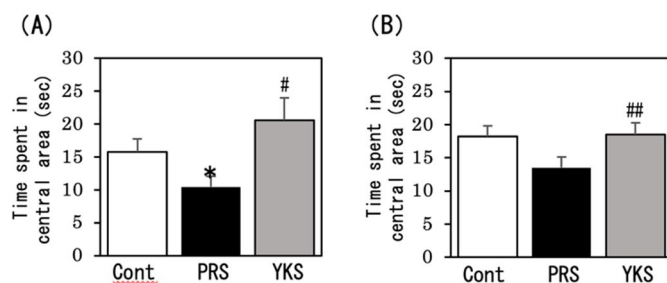


図1. 胎生期ストレス曝露による情動障害と抑肝散の治療効果  
オープンフィールド試験における中央区画滞在時間(雄:A、雌:B)を示す。データは、平均値±標準誤差で示す。  
\* $p < 0.05$  vs Cont、# $p < 0.05$ 、## $p < 0.01$  vs PRS. Cont: Control, PRS: Prenatal Restraint Stress, YKS: Yokukansan。

(図1)

上記の雄性マウス脳内における脳機能の変化を多角的に検証した。その結果、胎生期ストレス曝露により、前頭前野でセロトニントランスポーター(SERT)発現量の有意な増加が認められた。また、海馬および前頭前野でドパミンD<sub>2</sub>受容体の有意な増加が認められた。こ

これらの変化は、抑肝散の母仔同服により対照群と同程度の発現量に抑制された(図2)。さらに、これらの変化を誘導する詳細なメカニズム解明を試みたが、確証高い結果を得るには至らなかった。

以上、本研究の結果より、胎生期ストレス負荷による成長後の情動障害に、ヒストン修飾を基盤としたエピジェネティクス制御機構が関与している可能性が考えられる。胎生期ストレスが、成長後の子の脳機能に及ぼす影響については未だ不明な点が多い。胎生期ストレスによりヒストン修飾の変化が惹起され、仔の遺伝子に負の刻印が残る可能性を見出した本知見は、

世界に先駆けた研究成果である。また、抑肝散の母仔同服が胎生期ストレスによる情動障害を改善し、そのメカニズムにモノアミン神経系が関与する知見は、小児に対する安全性の高い薬物治療の提案につながり、かつ、新たな治療戦略の構築の一助となる極めて意義深い研究成果であると考えられる。

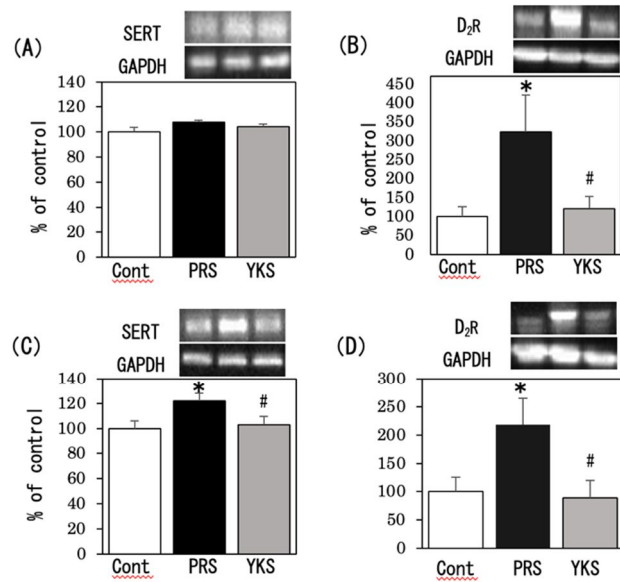


図2. 胎生期ストレス曝露による海馬および前頭前野ストレス応答機能タンパク質発現に及ぼす影響と抑肝散の効果  
海馬 (A, B) および前頭前野 (C, D) における、SERT (A, C) およびドパミンD<sub>2</sub>受容体 (B, D) タンパク質発現量を示す。データは、平均値±標準誤差で示す。  
\*p<0.05 vs Cont、#p<0.05 vs PRS. Cont: Control, PRS: Prenatal Restraint Stress, YKS: Yokukansan。

## 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 0件）

1. 著者名 Miyagishi Hiroko, Tsuji Minoru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Kosuge Yasuhiro, Ishige Kumiko, Takeda Hiroshi	4. 巻 1783
2. 論文標題 Possible role of transcriptional regulation of 5-HT1A receptor in the midbrain on unadaptation to stress in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147859 ~ 147859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2022.147859	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Iwasa Masahiro, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Antidepressant effects of <i>Enterococcus faecalis</i> 2001 through the regulation of prefrontal cortical myelination via the enhancement of CREB/BDNF and NF- $\kappa$ B p65/LIF/STAT3 pathways in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 137 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2022.01.047	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 Kimijima Hidenao, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 766
2. 論文標題 Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, alleviates the emotional abnormality induced by maladaptation to stress in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136340 ~ 136340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2021.136340	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 Kurokawa Kazuhiro, Takahashi Kohei, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 151
2. 論文標題 Activation of 5-HT1A receptor reduces abnormal emotionality in stress-maladaptive mice by alleviating decreased myelin protein in the ventral hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105213 ~ 105213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105213	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Hong Lihua, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 148
2. 論文標題 Disturbance of prefrontal cortical myelination in olfactory bulbectomized mice is associated with depressive-like behavior	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105112 ~ 105112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105112	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 Takahashi Kohei, Nakagawasai Osamu, Nakajima Takeharu, Okubo Myu, Nishimura Yuki, Sakuma Wakana, Yamagata Ryota, Nemoto Wataru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Tsuji Minoru, Takeda Hiroshi, Tadano Takeshi, Tan-No Koichi	4. 巻 1746
2. 論文標題 Dopamine D2 receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 147015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.147015	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 Kurokawa Kazuhiro, Tsuji Minoru, Takahashi Kohei, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Takeda Hiroshi	4. 巻 446
2. 論文標題 Leukemia Inhibitory Factor Participates in the Formation of Stress Adaptation via Hippocampal Myelination in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience	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) 10.1016/j.neuroscience.2020.08.030	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 Takahashi Kohei, Kurokawa Kazuhiro, Miyagawa Kazuya, Mochida-Saito Atsumi, Nemoto Yukio, Iwasa Hiroyuki, Nakagawasai Osamu, Tadano Takeshi, Takeda Hiroshi, Tsuji Minoru	4. 巻 223
2. 論文標題 Antidementia effects of Enterococcus faecalis 2001 are associated with enhancement of hippocampal neurogenesis via the ERK-CREB-BDNF pathway in olfactory bulbectomized mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiology & Behavior	6. 最初と最後の頁 112997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.physbeh.2020.112997	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 Miyagishi Hiroko, Tsuji Minoru, Miyagawa Kazuya, Kurokawa Kazuhiro, Mochida-Saito Atsumi, Takahashi Kohei, Ishige Kumiko, Takeda Hiroshi	4. 巻 733
2. 論文標題 Characterization of 5-HT1A receptor and transport protein KIF13A expression in the hippocampus of stress-adaptive and -maladaptive mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135082	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 Umeda Akira, Miyagawa Kazuya, Mochida Atsumi, Takeda Hiroshi, Takeda Kotaro, Okada Yasumasa, Gozal David	4. 巻 273
2. 論文標題 Intermittent hypoxia, energy expenditure, and visceral adipocyte recovery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Respiratory Physiology & Neurobiology	6. 最初と最後の頁 103332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resp.2019.103332	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 Umeda Akira, Miyagawa Kazuya, Mochida Atsumi, Takeda Hiroshi, Takeda Kotaro, Okada Yasumasa, Gozal David	4. 巻 11
2. 論文標題 Effects of Normoxic Recovery on Intima-Media Thickness of Aorta and Pulmonary Artery Following Intermittent Hypoxia in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 583735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.583735	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 宮川 和也, 辻 稔, 武田 弘志	4. 巻 38
2. 論文標題 【脳の発生とその異常】外的要因による異常 胎生期ストレスが惹起するストレス脆弱性と脳内モノアミン神経系	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1582-1585
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 宮川和也、持田(齋藤)淳美、宮岸寛子、黒川和宏、君島秀尚、辻 稔、武田弘志	4. 巻 34
2. 論文標題 ヒストンアセチル化によるストレスレジリエンスの獲得	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ストレス科学	6. 最初と最後の頁 1-11
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28件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 高橋 浩平 , 洪 麗花 , 黒川 和宏 , 宮川 和也 , 持田 淳美[齋藤] , 武田 弘志 , 辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎誘発性うつ様行動における前頭前皮質セロトニン神経変性並びにミエリン形成障害の関与
3. 学会等名 日本ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 洪 麗花 , 高橋 浩平 , 黒川 和宏 , 宮川 和也 , 持田(齋藤) 淳美 , 君島 秀尚 , 武田 弘志 , 辻 稔
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎モデルマウスでのうつ様行動発現における脳内ミエリン及びセロトニン神経系の役割
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 稔 , 黒川 和宏 , 高橋 浩平 , 宮川 和也 , 持田(齋藤) 淳美 , 武田 弘志
2. 発表標題 ストレス適応の概念に基づいた精神疾患の病態および治療に関する基礎研究
3. 学会等名 第12回日本安全性薬理研究会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiro Kurokawa, Kohei Takahashi, Kazuya Miyagawa, Atsumi Mochida-Saito, Hiroshi Takeda, Minoru Tsuji
2. 発表標題 Short-term exposure to cuprizone impairs the development of adaptation to stress in mice
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Takahash, Lihua Hong, Kazuhiro Kurokawa, Kazuya Miyagawa, Atsumi Mochida-Saito, Hiroshi Takeda, Minoru Tsuji
2. 発表標題 Brexiprazole prevents colitis-induced depressive-like behavior by regulating myelination through the activation of ERK1/2-CREB-BDNF-TrkB pathway in the prefrontal cortex
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 浩平, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田 淳美[齋藤], 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 うつ病モデルにおける視床下部のドーパミン神経機能解析
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川 和宏, 宮川 和也, 黒川 和弘, 持田 淳美[齋藤], 高橋 浩平, 辻 稔, 武田 弘志
2. 発表標題 ストレス誘発情動変化と脳内過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネルの機能的解析
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 稔, 宮川 和也, 持田 淳美[齋藤], 高橋 浩平, 武田 弘志
2. 発表標題 新規鎮痛補助薬の開発を志向した既存鎮痛薬とIL-31の併用効果の検証
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 和也, 持田 淳美[齋藤], 黒川 和宏, 高橋 浩平, 辻 稔, 武田 弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起するストレス適応障害におけるセロトニン神経機能分子のエピジェネティック発現機構の関与
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田 弘志, 宮川 和也, 持田 淳美[齋藤], 高橋 浩平, 黒川 和宏, 辻 稔
2. 発表標題 HDAC阻害薬のストレス適応形成促進作用の責任分子の探索
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅田 啓, 宮川 和也, 持田 淳美, 岡田 泰昌, 窪田 直人, 門脇 孝, Gozal David, 石坂 正大
2. 発表標題 呼吸器系生活習慣病およびそのストレスに関する包括的検討(2)
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第10回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 和也, 辻 稔, 黒川 和宏, 持田(齋藤) 淳美, 高橋 浩平, 武田 弘志
2. 発表標題 ストレス適応および非適応モデルマウスの精神行動特性評価の実践(シンポジウム)
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川 和宏, 高橋 浩平, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 ストレスへの不適応に起因するミエリン障害における5-HT1A受容体の役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 浩平, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田(齋藤) 淳美, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 嗅球摘出マウスの前頭前皮質におけるミエリン形成の変化がうつ様行動に関与している
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅田 啓, 山根 建樹, 持田 淳美, 宮川 和也, 武田 弘志, 加藤 徹, 岡田 泰昌
2. 発表標題 バレニクリンを用いた禁煙治療が血中の酸化 High Density Lipoprotein 濃度に及ぼす効果
3. 学会等名 第14回日本禁煙学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮川 和也, 辻 稔, 黒川 和宏, 持田 (齋藤) 淳美, 高橋 浩平, 武田 弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起するストレス脆弱性におけるエピゲノムの関与 (シンポジウム)
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 浩平, 黒川 和宏, 宮川 和也, 持田 (齋藤) 淳美, 武田 弘志, 辻 稔
2. 発表標題 三環系抗うつ薬イミプラミンは嗅球摘出マウスのうつ様行動及びミエリン障害を改善する
3. 学会等名 第36回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒川和宏、宮川和也、宮岸寛子、持田 (齋藤) 淳美、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 ストレス誘発情動変化と脳内過分極活性化環状ヌクレオチド依存性チャネルの機能的解析
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第9回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田弘志、宮川和也、持田 (齋藤) 淳美、宮岸寛子、黒川和宏、辻 稔
2. 発表標題 HDAC阻害薬のストレス適応促進作用における脳内ヒストン修飾変化の網羅的解析
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第9回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮川和也、持田（齋藤）淳美、黒川和宏、宮岸寛子、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起する脳内ヒストン修飾変化の網羅的解析
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第9回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 持田（齋藤）淳美、宮川和也、黒川和宏、宮岸寛子、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 ATP感受性カリウムチャネル制御が情動調節に及ぼす影響
3. 学会等名 国際医療福祉大学学会第9回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideaki KATO, Minoru TSUJI, Kazuya MIYAGAWA, Hiroshi TAKEDA
2. 発表標題 Yokukansan, a traditional Japanese kampo medicine, suppresses the ethanol-withdrawal signs in ethanol-dependent mice
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minoru TSUJI, Kazuhiro KUROKAWA, Kazuya MIYAGAWA, Atsumi MOCHIDA-SAITO, Hiroshi TAKEDA
2. 発表標題 Possible involvement of hippocampal leukemia inhibitory factor in the formation of stress adaptation in mice.
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya MIYAGAWA, Atsumi MOCHIDA-SAITO, Kazuhiro KUROKAWA, Hidenao KIMIJIMA, Minoru TSUJI, Hiroshi TAKEDA
2. 発表標題 Possible involvement of histone acetylation in the stress responses associated with central 5-HT neuronal regulation in mice
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro KUROKAWA, Minoru TSUJI, Kazuya MIYAGAWA, Atsumi MOCHIDA-SAITO, Hiroshi TAKEDA
2. 発表標題 Activation of 5-HT1A receptor protects the myelin loss in a mouse model of stress-maladaptation
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮川和也、持田(齋藤)淳美、黒川和宏、辻 稔、武田弘志
2. 発表標題 胎生期ストレスが惹起する精神的脆弱性の分子基盤の解明と抑肝散の応用
3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会年会・第6回アジア神経精神薬理学会・第29回日本臨床精神神経薬理学会年会 合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田弘志、宮川和也、黒川和宏、辻 稔
2. 発表標題 ストレスレジリエンスを制御する分子メカニズムの考究
3. 学会等名 第35回日本ストレス学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒川和宏, 辻 稔, 高橋浩平, 持田(齋藤)淳美, 宮川和也, 武田弘志
2. 発表標題 フレジノキサンはストレス誘発ミエリン障害を改善する
3. 学会等名 第35回日本ストレス学会学術総会
4. 発表年 2019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	辻 稔  (Tsuji Minoru)  (70297307)	国際医療福祉大学・薬学部・教授   (32206)	
研究分担者	黒川 和宏  (Kurokawa Kazuhiro)  (30454846)	国際医療福祉大学・薬学部・講師   (32206)	

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