

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07931

研究課題名(和文)統合失調症の発症・病態仮説に共通するトリプトファン代謝に注目した予防・治療戦略

研究課題名(英文)Prevention and treatment strategies focusing on tryptophan metabolism, a common factor in the pathogenesis and pathophysiology hypothesis of schizophrenia.

研究代表者

毛利 彰宏 (Mouri, Akihiro)

藤田医科大学・保健学研究科・教授

研究者番号：20597851

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)：キヌレニン-3-モノオキシゲナーゼ(KMO)遺伝子欠損マウスではフェンサイクリジン(PCP)による行動障害を悪化させるキヌレン酸が増加、それらを改善するキサントレン酸およびキノリン酸の減少が認められ、KMO活性の低下によるTRP代謝基軸の変容は統合失調症の病態の重症度に関与することが示唆された。ウイルスRNA様の作用を示すPolyI:Cを妊娠マウスに投与すると、この母体から出生したマウスは統合失調症様の行動異常を示す。母体でのPolyI:CによるKMOの活性化が3-HKを産生し、胎児脳での酸化ストレスを惹起し、それが胎児の神経発達障害と統合失調症の発症脆弱性を上昇させることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで統合失調症になった状態(病態)について仮説としてのグルタミン酸仮説、統合失調症になっていく過程(発症機序)についての仮説としての神経発達障害仮説がある。それぞれの仮説に基づき多くの研究が実施されてきたが、両仮説に共通した分子に注目した研究されてこなかった。本研究において統合失調症へのトリプトファン代謝経路の関与を明らかにしたことで、複雑な発症機序および病態メカニズムをシンプルに統一することができた。本成果による統合失調症の神経発達障害仮説およびグルタミン酸仮説におけるKMOを中心とするトリプトファン代謝経路の関与を解明が統合失調症の予防法・治療法の開発の一助となることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：Mice lacking the kynurenine-3-monooxygenase (KMO) gene showed an increase in kynurenic acid, which aggravates phencyclidine (PCP)-induced behavioral abnormalities, and a decrease in xanthurenic acid and quinolinic acid, which ameliorate them, suggesting that the alteration of the TRP metabolic substrate due to reduced KMO activity is involved in the pathogenesis of schizophrenia. The results suggest that the alteration of TRP metabolic substrates by decreased KMO activity is involved in the severity of schizophrenia pathology. When PolyI:C, which acts like viral RNA, is administered to pregnant mice, mice born from these dams show schizophrenia-like behavioral abnormalities. Maternal activation of KMO by PolyI:C produces 3-HK, which induces oxidative stress in the fetal brain, suggesting that it increases the vulnerability of the fetus to neurodevelopmental disorders and schizophrenia.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：トリプトファン代謝 キヌレニン-3-モノオキシゲナーゼ(KMO) フェンサイクリジン(PCP) ポリイノシン-ポリシチジン(PolyI:C) 統合失調症 キヌレン酸 3-ヒドロキシキヌレニン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は主に思春期以降に発症する慢性・進行性の精神疾患であり、陽性症状(幻覚・妄想)陰性症状(社会性および意欲の低下)認知障害(注意力および作業記憶の低下)などの複雑な精神症状を呈する。有病率が約1%と普遍的にもかかわらず、患者の約30%は抗精神病薬に対して治療抵抗性であり、十分な治療効果が得られていないのが現状である。新たな治療戦略を考えるためには基礎研究において新しい発症・病態仮説に基づく統合失調症モデル動物を作製し、分子機序の解明および新規治療薬の開発に繋げる必要がある。また、従来の抗精神病薬のほとんどがドパミン・セロトニン神経系を標的としたものであり、全く異なる作用機序の抗精神病薬を開発することが期待されている。統合失調症には様々な仮説が提唱されている。統合失調症の発症・病態仮説には、免疫・炎症が発症要因として考えられている神経発達障害仮説や N-methyl-d-aspartate (NMDA) 受容体の機能低下がその病態に関わるグルタミン酸仮説などが提唱されているが、両仮説に共通した分子に注目した研究はほとんど行われていない。

トリプトファン代謝経路において、その代謝産物である 3-ヒドロキシキヌレニン(3-HK)および 3-ヒドロキシアントラニル酸(3-HAA)は神経毒性、キヌレニン酸(KA)やキサントレン酸(XA)、キノリン酸(QA)はグルタミン酸神経伝達に関わり、統合失調症の発症・病態との関連性が高い。妊娠期のインフルエンザ感染がその出生児の統合失調症発症リスクを上昇させる(Brown AS and Derkits EJ. Am J Psychiatry. 2010;167:261-80)。母体の免疫応答によりキヌレニン-3-モノオキシゲナーゼ(KMO)を活性化し、代謝産物の 3-ヒドロキシキヌレニンおよび 3-ヒドロキシアントラニル酸がその神経毒性により胎児の神経発達障害を惹起し、発症脆弱性を上昇させる可能性がある。逆に、統合失調症患者の死後脳における研究では、トリプトファン代謝経路の律速酵素の一つである KMO の活性低下と NMDA 受容体に対して拮抗作用を示すキヌレニン酸の増加(Sathyasaikumar KV, et al. Schizophr Bull, 2011;37:1147-56)が認められている。従って KMO 活性低下によるトリプトファン代謝経路の変容は統合失調症の病態や重症度に寄与する可能性がある。

2. 研究の目的

これまで“統合失調症になった”状態(病態)について仮説としてのグルタミン酸仮説、“統合失調症になっていく”過程(発症機序)についての仮説としての神経発達障害仮説がある。それぞれの仮説に基づき多くの研究が実施されてきたが、両仮説に共通した分子に注目した研究されてこなかった。トリプトファン代謝経路は炎症により活性化され、その代謝産物は神経毒性およびグルタミン酸神経機能に影響を与える。本研究では、神経発達障害仮説およびグルタミン酸仮説に基づくモデル動物において、トリプトファン代謝経路の関与を明らかにすることで、新たな統合失調症の発症機序・病態の解明および、それに基づく新しい機序の予防・治療薬の開発を目指す。すなわち、実験動物モデルで検証し、統合失調症の神経発達障害仮説およびグルタミン酸仮説における KMO を中心とするトリプトファン代謝経路の関与を解明し、それらに基づく予防法・治療法の開発をめざす。

3. 研究の方法

(1) 実験動物

C57BL/6J および 6N 系マウスを使用した。本研究は、藤田医科大学動物実験委員会で承認され、各機関の動物実験指針および The Principles of Laboratory Animal Care (National Institutes of Health Publication 85-23, revised 1996) に準じて行った。

(2) KMO 遺伝子欠損マウスにフェンサイクリジン(PCP)を急性投与し、プレパルスインヒビション(PPI)試験を行った。また、野生型(C57BL/6N)マウスに KMO 阻害剤、KYN、KA、3-HK、QA および XA を PCP と併用投与し、PPI 試験を行った。PPI 試験は SR-LAB システム(San Diego Instruments, San Diego, CA, USA)を用いて測定した。刺激は、20ms のプレパルス、100ms の遅延、40ms の驚愕パルスで構成される。プレパルスの強度は、バックグラウンドノイズより 4-16dB 高くした。PPI 量は、音響的驚愕反応に対する割合として、 $100 - ([\text{プレパルス} + \text{驚愕パルス}] / \text{驚愕パルス} \text{での驚愕反応}) \times 100$ で算出した。

(3) 妊娠した雌マウスに合成二本鎖 RNA ポリイノシン-ポリシチジン(PolyI:C)を単回投与した。仔マウスは生後 21 日目に離乳させ、生後 8 週目以降に社会性行動試験および新奇物体認知試験を行った。社会性行動試験では、最初の 2 日間はマウスを 1 匹ずつアクリル製ボックス装置に入れ、10 分間自由に探索させた。3 日目にテストするマウスと、別のケージで飼育した同系統のマウス(Social partner)を同時に装置に入れ、Social partner に対して行う匂いを嗅ぐ、追いかける、上に乗る、下に潜るなどの社会性行動を 10 分間測定した。新奇物体認知試験では中央に 2 種類の異なった object を離して設置した装置内にマウスを入れ、各 object に対する探索嗜好行動を 10 分間測定した(training trial)。訓練 24 時間後に、2 種類の object のうち片方の object を全く異なった新奇 object と置換し、各 object に対する探索嗜好行動を 10 分間測定した(retention

trial)

(3) マウス脳および胎盤を秤量し、過塩素酸でホモジナイズした。遠心分離により沈殿したタンパク質を除去した。得られた上清を高速液体クロマトグラフィー (HPLC 島津製作所、京都、日本) 分析に供した。TRP、KYN、KA、AA および 3-HAA は、逆相カラムから、酢酸ナトリウムと 2% アセトニトリルを含む移動相を用いて溶出した。TRP および KYN は、紫外線・分光光度計を用いて検出した。AA、3-HAA、KA は、蛍光検出器を用いて検出した。3-HK については、得られた上清を HPLC カラムに適用し ECD 検出器を用いて電気化学的に検出した。

4. 研究成果

グルタミン酸仮説に基づくトリプトファン代謝経路に注目した病態解明と治療薬開発

統合失調症の死後脳において、キヌレニン代謝する酵素である KMO 活性の低下が認められている。一方、NMDA 受容体拮抗薬である PCP の乱用は統合失調症に酷似する精神症状を惹起することが知られており、NMDA 受容体の機能低下がその病態に関わると考えられており (グルタミン酸仮説) PCP 投与マウスは統合失調症モデル動物として繁用されている。そこで、臨床知見を基盤に KMO 活性の低下を介するキヌレニン酸の増加により PCP 誘発の統合失調様行動障害が悪化するか、KMO 遺伝子欠損マウスへの PCP 投与および KMO 阻害剤およびキヌレニン酸の併用投与により評価する。本研究では、PCP により惹起される精神行動障害への KMO の関与について検討を行った。野生型マウスに NMDA 受容体アンタゴニストである PCP を急性投与すると、情報処理機能を指標とする PPI 障害が惹起され、統合失調症モデルマウスとしての中間表現型が認められた。KMO 遺伝子欠損マウスでは、野生型マウスにおいて無作用量の PCP を急性投与しても PPI 障害が認められた。KMO 遺伝子欠損マウスの海馬においてキヌレニン酸 (KA: NMDA 受容体アンタゴニスト) の増加及び 3-ヒドロキシキヌレニン (3-HK) の減少が認められた。C57BL/6N マウスに KMO 阻害剤及び KA を併用投与すると、無作用量の PCP でも PPI 障害が認められた。一方で、KYN、3-HK、QA (NMDA 受容体アゴニスト) 及び XA (代謝型グルタミン酸受容体アロステリックアゴニスト) を投与すると PCP による PPI 障害は認められなくなった。KMO 遺伝子欠損マウスでは発症脆弱化・病態の悪化に関与する KA が増加、それらの改善に関与する XA および QA の上流に位置する 3-HK が減少により、PCP による PPI 障害に対して脆弱性が認められたことが示唆された。以上のことから、本研究において KMO 遺伝子欠損マウスは NMDA 受容体及び mGlu 受容体に作用する代謝物量の変化 [KA の増加と 3-HK (QA 及び XA) の減少] が認められ、KMO 活性の低下による TRP 代謝基軸の変容は統合失調症の病態の重症度に関与することが示唆された (図 1)。

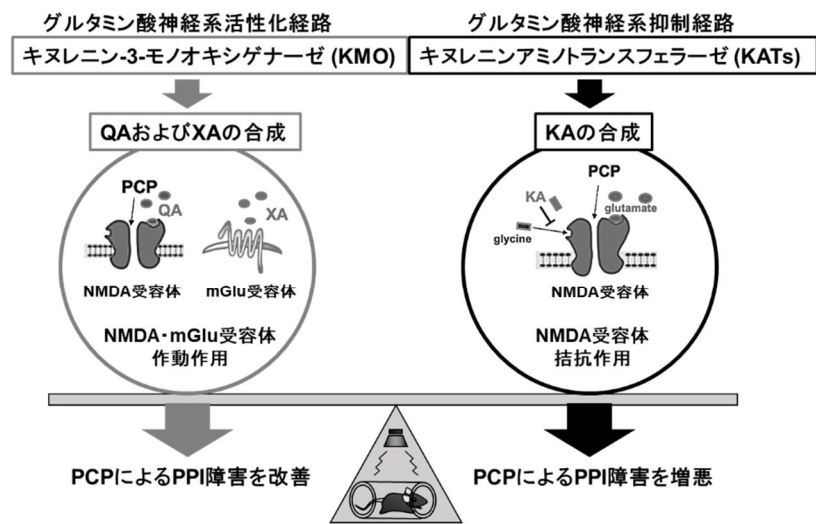


図1.PCP投与による統合失調症様モデルにおけるトリプトファンの関与

神経発達障害仮説に基づくトリプトファン代謝経路に注目した発症脆弱性の解明

妊娠中に母親がインフルエンザに感染すると統合失調症に対する発症脆弱性が形成されるという神経発達障害仮説に基づき、ウイルス RNA 様の作用を示す PolyI:C を妊娠マウスに投与すると、この母体から出生したマウスは統合失調症様の行動異常を示す (Smith SE, et al. J Neurosci, 2007;27:10695-702)。そこで、妊娠期ウイルス感染が母体や胎児脳の炎症やトリプトファン代謝にどのような影響を与えるか、妊娠期 PolyI:C 投与による統合失調症様の神経発達障害・行動障害に対するトリプトファン代謝の関与について検討した。PolyI:C を妊娠マウスに投与したところ、この母体から出生したマウスは社会性行動の低下および物体の新奇性に対する認知記憶の低下などの統合失調症様の行動異常を示した。そこで、妊娠期ウイルス感染が母体や胎児脳のトリプトファン代謝にどのような影響を与えるか検討したところ、妊娠期 PolyI:C 投与により胎児脳および胎盤において 3-HK が増加することを見出した。さらに 3-HK と KYN の比率より、KMO の活性を評価したところ、胎盤において KMO の活性の増加が認められた。次に、妊娠期 PolyI:C 投与による統合失調症様の神経発達障害・行動障害に対するトリプトファン代謝に注目した病態解明およびそれを標的とした治療薬開発について、3-HK を合成する酵素である KMO 遺伝子欠損マウスへの妊娠期 PolyI:C 投与および KMO 阻害剤の併用投与により、1) 妊娠期 PolyI:C 投

与による胎児脳における酸化ストレスが認められなくなったこと、2) 妊娠期 PolyI:C 投与による胎児脳における大脳皮質層構造形成および神経新生・発達の異常が認められなくなったこと、3) 妊娠期 PolyI:C 投与による出生仔の統合失調症様の行動学的異常が認められなくなった。3-HK は酸化ストレス作用を有していることから、母体(胎盤)での PolyI:C による KMO の活性化が 3-HK を産生し、胎児脳での酸化ストレスを惹起し、それが胎児の神経発達障害と統合失調症の発症脆弱性を上昇させることが示唆された。以上の結果より、母体の免疫応答による TRP 代謝基軸の変容は KMO 活性上昇による 3-HK の神経毒性を介して、胎児の神経発達障害に關与することが示唆された(図 2)。

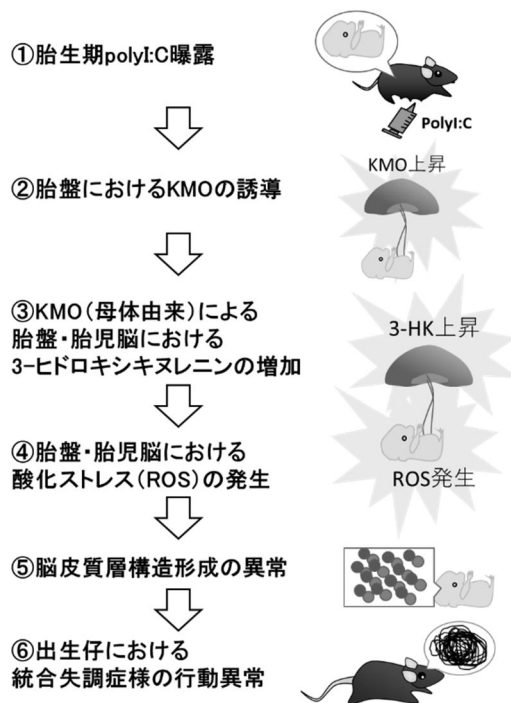


図2.胎生期polyI:C曝露による統合失調症様モデルにおけるトリプトファン代謝の関与

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakamura Mariko, Yoshimi Akira, Mouri Akihiro, Tokura Tatsuya, Kimura Hiroyuki, Kishi Shinichi, Miyauchi Tomoya, Iwamoto Kunihiro, Ito Mikiko, Sato Boku Aiji, Ozaki Norio, Nabeshima Toshitaka, Noda Yukihiko	4. 巻 37
2. 論文標題 Duloxetine attenuates pain in association with downregulation of platelet serotonin transporter in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental	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) 10.1002/hup.2818	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 Uchida Mizuki, Noda Yukihiko, Hasegawa Sho, Hida Hirotake, Taniguchi Masayuki, Mouri Akihiro, Yoshimi Akira, Nabeshima Toshitaka, Yamada Kiyofumi, Aida Tomomi, Tanaka Kohichi, Ozaki Norio	4. 巻 150
2. 論文標題 Early postnatal inhibition of GLAST causes abnormalities of psychobehaviors and neuronal morphology in adult mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105177 ~ 105177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2021.105177	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 Kosuge Aika, Kunisawa Kazuo, Arai Satoshi, Sugawara Yumika, Shinohara Katsuki, Iida Tsubasa, Wulaer Bolati, Kawai Tomoki, Fujigaki Hidetsugu, Yamamoto Yasuko, Saito Kuniaki, Nabeshima Toshitaka, Mouri Akihiro	4. 巻 96
2. 論文標題 Heat-sterilized Bifidobacterium breve prevents depression-like behavior and interleukin-1 expression in mice exposed to chronic social defeat stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 200 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2021.05.028	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 Noda Yukihiko, Soeda Koki, Uchida Mizuki, Goto Sakika, Ito Takahiro, Kitagaki Shinji, Mamiya Takayoshi, Yoshimi Akira, Ozaki Norio, Mouri Akihiro	4. 巻 408
2. 論文標題 Multiple nicotinic acetylcholine receptor subtypes regulate social or cognitive behaviors in mice repeatedly administered phencyclidine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113284 ~ 113284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113284	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 Mori Yuko, Mouri Akihiro, Kunisawa Kazuo, Hirakawa Mami, Kubota Hisayoshi, Kosuge Aika, Nijijima Moe, Hasegawa Masaya, Kurahashi Hitomi, Murakami Reiko, Hoshi Masato, Nakano Takashi, Fujigaki Suwako, Fujigaki Hidetsugu, Yamamoto Yasuko, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 405
2. 論文標題 Kynurenine 3-monooxygenase deficiency induces depression-like behavior via enhanced antagonism of 7 nicotinic acetylcholine receptors by kynurenic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113191 ~ 113191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113191	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 Ito Takahiro, Hiramatsu Yuka, Mouri Akihiro, Yoshigai Takuya, Takahashi Ayaki, Yoshimi Akira, Mamiya Takayoshi, Ozaki Norio, Noda Yukihiro	4. 巻 171
2. 論文標題 Involvement of PKC I-SERT activity in stress vulnerability of mice exposed to twice-swim stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 83 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.01.002	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 Wulaer Bolati, Kunisawa Kazuo, Tanabe Moeka, Yanagawa Aika, Saito Kuniaki, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Pharmacological blockade of dopamine D1- or D2-receptor in the prefrontal cortex induces attentional impairment in the object-based attention test through different neuronal circuits in mice	5. 発行年 2021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/s13041-021-00760-3	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 Mori Yuko, Mouri Akihiro, Kunisawa Kazuo, Hirakawa Mami, Kubota Hisayoshi, Kosuge Aika, Nijijima Moe, Hasegawa Masaya, Kurahashi Hitomi, Murakami Reiko, Hoshi Masato, Nakano Takashi, Fujigaki Suwako, Fujigaki Hidetsugu, Yamamoto Yasuko, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 405
2. 論文標題 Kynurenine 3-monooxygenase deficiency induces depression-like behavior via enhanced antagonism of 7 nicotinic acetylcholine receptors by kynurenic acid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113191 ~ 113191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2021.113191	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 Wulaer Bolati, Kunisawa Kazuo, Kubota Hisayoshi, Suento Willy Jaya, Saito Kuniaki, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Prefrontal cortex, dorsomedial striatum, and dentate gyrus are necessary in the object-based attention test in mice	5. 発行年 2020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/s13041-020-00711-4	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 Koizumi Hikaru, Hiraga Taichi, Oharomari Leandro K., Hata Toshiaki, Shima Takeru, Yook Jang Soo, Okamoto Masahiro, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka, Soya Hideaki	4. 巻 534
2. 論文標題 Preventive role of regular low-intensity exercise during adolescence in schizophrenia model mice with abnormal behaviors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 610 ~ 616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.11.032	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 Kunisawa Kazuo, Hatanaka Nobuhiko, Shimizu Takeshi, Kobayashi Kenta, Osanai Yasuyuki, Mouri Akihiro, Shi Qian, Bhat Manzoor A., Nambu Atsushi, Ikenaka Kazuhiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Focal loss of the paranodal domain protein Neurofascin155 in the internal capsule impairs cortically induced muscle activity in vivo	5. 発行年 2020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/s13041-020-00698-y	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 Suento Willy Jaya, Kunisawa Kazuo, Wulaer Bolati, Kosuge Aika, Iida Tsubasa, Fujigaki Suwako, Fujigaki Hidetsugu, Yamamoto Yasuko, Tanra Andi Jayalangkara, Saito Kuniaki, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Prefrontal cortex miR 874 3p prevents lipopolysaccharide induced depression like behavior through inhibition of indoleamine 2,3 dioxygenase 1 expression in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	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) 10.1111/jnc.15222	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 Wulaer Bolati, Kunisawa Kazuo, Hada Kazuhiro, Jaya Suento Willy, Kubota Hisayoshi, Iida Tsubasa, Kosuge Aika, Nagai Taku, Yamada Kiyofumi, Nitta Atsumi, Yamamoto Yasuko, Saito Kuniaki, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 157
2. 論文標題 Shati/Nat8l deficiency disrupts adult neurogenesis and causes attentional impairment through dopaminergic neuronal dysfunction in the dentate gyrus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 642 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15022	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 Mouri Akihiro, Lee Hsin Jung, Mamiya Takayoshi, Aoyama Yuki, Matsumoto Yurie, Kubota Hisayoshi, Huang Wei Jan, Chiou Lih Chu, Nabeshima Toshitaka	4. 巻 177
2. 論文標題 Hispidulin attenuates the social withdrawal in isolated disrupted in schizophrenia 1 mutant and chronic phencyclidine treated mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3210 ~ 3224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15043	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

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 毛利 彰宏、國澤 和生、齋藤 邦明、鍋島俊隆。
2. 発表標題 シンポジウム1精神疾患の発症・病態における免疫・炎症・酸化ストレスの関与：母体免疫活性化による胎児脳形成異常・行動変化におけるトリプトファン代謝の関与。
3. 学会等名 第43回生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会。
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛利彰宏、齋藤邦明
2. 発表標題 慢性予測不能軽度ストレスによるミクログリアに関連したキヌレニン代謝の変容に対するニコチンの作用。
3. 学会等名 2021年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛利 彰宏、平川 茉実、國澤 和生、渡辺 研、窪田悠力、木村 真理、森 優子、野田 幸裕、齋藤 邦明、鍋島 俊隆
2. 発表標題 MAGE-D1遺伝子欠損マウスに認められるうつ様行動はノルアドレナリントランスポーターのリン酸化低下を伴う
3. 学会等名 第15回日本臨床検査学教育学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛利 彰宏、新島 萌、國澤 和生、高野 一輝、山田 雅之、勅使河原 知明、窪田 悠力、平川 茉実、森 優子、星 雅人、藤垣 英嗣、山本 康子、長谷川 真也、倉橋 仁美、齋藤 邦明、鍋島 俊隆
2. 発表標題 キノリン酸代謝の低下はタウのリン酸化を亢進し、脳室拡大とドパミン神経期の低下と共に運動・認知機能の障害を惹起する
3. 学会等名 第43回生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Mouri, Moe Niijima, Kazuo Kunisawa, Takano Kazuki, Masayuki Yamada, Romoaki Teshigawara, Hisayoshi Kubota, Mami Hirakawa, Yuko Mori, Masato Hoshi, Fujigaki Hidetsugu, Yasuko Yamamoto, Masaya Hasegawa, Hitomi Kurahashi, Kuniaki Saito, Toshitaka Nabeshimai
2. 発表標題 QPRT Deficit Leads Motor and Cognitive Dysfunction through Increase of Oxidative stress in the Dopaminergic Nervous System by Quinolinic Acid.
3. 学会等名 第64回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akihiro Mouri, Moe Niijima, Tomoaki Teshigawara, Kazuo Kunisawa, Hisayoshi Kubota, Mami Hirakawa, Yuko Mori, Masato Hoshi, Yasuko Yamamoto, Toshitaka Nabeshima, Kuniaki Saito
2. 発表標題 QPRT deficit leads motor and cognitive dysfunction through tau phosphorylation and oxidative stress in the dopaminergic neuronal system by quinolinic acid
3. 学会等名 The International College of Neuropsychopharmacology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuo Kunisawa, Tsubasa Iida, Sugawara Yumika, Sei Saitoh, Aika Kosuge, Bolati Wulaer, Yasuko Yamamoto, Kuniaki Saito, Toshitaka Nabeshima, Akihiro Mouri.
2. 発表標題 Chronic social defeat stress induces depression-like behaviors caused by myelin abnormalities in the corpus callosum through microglial activation
3. 学会等名 The International College of Neuropsychopharmacology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aika Kosuge, Kazuo Kunisawa, Tsubasa Iida, Bolati Wulaer, Willy Jaya Suento, Yasuko Yamamoto, Kuniaki Saito, Akihiro Mouri, Toshitaka Nabeshima.
2. 発表標題 Chronic social defeat stress induces depression-like behavior through the decrease of GLT-1 ubiquitination in the mouse prefrontal cortex.
3. 学会等名 The International College of Neuropsychopharmacology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hisayoshi Kubota, Akihiro Mouri, Kazuo Kunisawa, Moe Nijima, Mami Hirakawa, Yuko Mori, Yasuko Yamamoto, Kuniaki Saito, Toshitaka Nabeshima.
2. 発表標題 Deficiency of kynurenine 3-monooxygenase increases vulnerability to the PCP-induced behavioral abnormalities.
3. 学会等名 The International College of Neuropsychopharmacology 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 毛利彰宏、國澤和生、齋藤邦明、鍋島俊隆
2. 発表標題 胎生期PolyI:C曝露による統合失調症様モデルとキヌレニン代謝の関与
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会 (NPBPPP2020合同年会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 毛利彰宏、野田幸裕	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 6
3. 書名 visual core pharma 薬物治療学(分担執筆) : 章 疾患と薬物治療 84, 薬物依存	

〔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	國澤 和生 (Kunisawa Kazuo) (60780773)	藤田医科大学・保健学研究科・講師 (33916)	
研究 分担者	鍋島 俊隆 (Toshitaka Nabeshima) (70076751)	藤田医科大学・保健学研究科・客員教授 (33916)	

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