

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月26日現在

機関番号： 37303
研究種目： 若手研究（B）
研究期間： 2009～2011
課題番号： 21790515
研究課題名（和文） 発達障害における衝動性の発現機構解明と薬物治療
－脳内報酬系の破綻による観点から
研究課題名（英文） Elucidation of mechanisms regulating impulsivity in the
developmental disorders and its pharmacotherapy
－ From a viewpoint of brain reward system
研究代表者
山口 拓 (YAMAGUCHI TAKU)
長崎国際大学・薬学部・准教授（前所属 北海道大学・大学院医学研究科・助教）
研究者番号： 80325563

研究成果の概要（和文）：本研究では、発達障害における衝動的行動の発現機構の解明を目的として、特に発達障害モデルラットの衝動的行動の発現に関わる分子の探索を中心に実施した。発達障害のモデルラットとして注意欠如多動性障害（ADHD）のモデル動物である幼若 SHRSP/Ezo (Ezo)ならびに SHR 亜系の中で遺伝的背景が類似している SHRSP/Izm (Izm)と SHRSP/Ngsk (Ngsk)を用いて検討した。幼若 Ezo の遺伝的対照動物である WKY/Ezo と比較した場合、高架式十字迷路試験における衝動的行動は、Izm、Ngsk では観察されず、Ezo に特異的な行動特性であることが明らかとなった。これらの結果をもとに、網羅的一塩基遺伝子多型(SNP)解析の結果を利用して Izm および Ngsk とは異なる Ezo に特異的な多型領域を検索したところ、Brown Norway 系統を基準とした 21,032 遺伝子の SNP の中から 137 遺伝子が検出され、これらは第 7、9 および X 染色体上に Ezo 特異的な SNP の集積が認められた。以上のことから、ADHD モデルラットである幼若 Ezo が示す衝動的行動の発現に関わる遺伝的背景には、第 7、9 および X 染色体上に存在する SNP との関連性ならびに神経細胞の発達や形成に関わる機能分子群の関与が示唆された。

研究成果の概要（英文）： In this study, to elucidate the mechanisms regulating impulsivity in the developmental disorders, I mainly explored the key neuronal molecules related to the expression/formation of impulsive behaviors in model rats of developmental disorder. I investigated using the juvenile stroke-prone spontaneous hypertensive rat (SHRSP/Ezo: Ezo) as an appropriate animal model of "attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)" and we also used juvenile SHRSP/Izm (Izm) and SHRSP/Ngsk (Ngsk) which are similar to genetic background of Ezo in the SHR substrain. In comparison with juvenile WKY/Ezo which is a genetic control for Ezo, impulsive behavior in the elevated plus-maze test only observed in the Ezo, but not Izm and Ngsk, which behavioral properties were specific for Ezo. Base on the behavioral result, I explored the polymorphic regions linked Ezo-specific behavior differ from that of Izm and Ngsk using the database determined by global analysis of single nucleotide polymorphism (SNP). 137 SNPs linked Ezo-specific behavior were identified in the 21,032 candidate genes based on SNPs of Brown Norway rat. These SNPs linked Ezo-specific behavior were retained on the chromosome 7, 9 and X-chromosome. These findings suggested that genetic background associated with impulsive behavior in the Ezo as an ADHD model rat was related to the SNPs on the chromosome 7, 9 and X-chromosome and functional molecules linked to the development and formation of neuronal cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,090,666	360,000	1,450,666
2011年度	109,334	0	109,334
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：発達障害、注意欠如多動性障害、衝動性、SHRSP/Ezo、SHR 亜系、行動解析、網羅的一塩基遺伝子多型解析、幼若期ストレス、薬物治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 昨今の精神疾患の増加あるいは精神疾患が背景と考えられる犯罪などの問題行動の増加、ならびに「感情をうまく制御できない“衝動的”な子供」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。つまり、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い場合、成長後に衝動的行動を制御できない問題行動（破壊的行為障害など）を症状とする発達障害として遷延化する可能性が考えられている(Loeber R et al, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2000)。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) ストレスと脳機能発達障害に関わる疾患では臨床研究が先行しているが、詳細な機序については依然として明らかにされていない。そのための基礎研究の重要なツールである小動物を用いたの妥当性高い動物モデルもほとんど報告されていないのが現状である。

(3) 不注意、多動性、衝動性を中核症状とする発達障害の一つである“注意欠如多動性障害(ADHD)”は、実行機能障害や脳内報酬系の異常性などの生物学的基盤を背景とする病因・病態が提唱されている (Sonuga-Barke EJ., Neurosci Biobehav Rev, 2002)。しかしながら、ADHD に認められる行動異常、特に衝動的行動の詳細な神経科学的基盤については未だに不明である。

(4) 強い外傷性ストレス、例えば被虐待経験、ネグレクトなどが発達途上にある子どもの脳に与える幅広い生物学的影響を検討することや、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ことは、子どもが示す本来の行動の意味を理解する上においても重要であると考えられる。さらに、衝動性の神経科学的基盤が解明されれば、児童・青少年のみならず成人一般における自分自身への衝動的行動、すなわち“自殺および自殺企図や自傷行為”およびその周辺に関わる精神疾患に対する病態解明へ一石を投じることが可能になるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、発達障害における衝動的行動の発現機構の解明に際して、発達障害であるADHDのモデルラットならびに幼若期に侵襲的ストレスを負荷した幼若期ストレス負荷ラットを用いて、衝動的行動の発現に関わる脳内分子の探索および発達障害における衝動的行動の発現に対する新規治療薬の検索について行動学的解析を軸にして検討することを目的とした。また、衝動性の新規評価系を用いた行動薬理学的解析についても実施した。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

1-1) ADHD モデルラット SHRSP/Ezo と SHR 亜系統

雄性6週齢のSHRSP/Ezo (Ezo)と遺伝的対照動物であるウィスター京都ラット(WKY/Ezo)を使用した。また、SHR 亜系の中でもEzoと遺伝的背景が類似している雄性6週齢のSHRSP/Izm (Izm)とSHRSP/Ngsk (Ngsk)を用いた。

1-2) 幼若期ストレス負荷ラット

幼若期ストレスとして、生後2週齢(2wFS)あるいは3週齢(3wFS)時の仔ラットに足蹠電撃ショック(FS: 0.5mA、2秒間、30秒毎に5回、各週齢時に5日間負荷)を負荷し、成

熟後 (10-12 週齢) に行動学的応答性を検討した。対照群として、FS 箱に入れる処置のみを負荷した同腹の FS 非負荷ラットを用いた。全ての実験は 10~12 週齢時に実施した。

(2) 使用薬物

本実験にはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分作動薬であるタンドスピロン、選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬 (SSRI) であるフルボキサミン、気分安定薬であるバルプロ酸ナトリウム、非定型抗精神病薬であるオランザピン、ADHD 治療薬: 選択的ノルアドレナリン再取込阻害薬であるアトモキセチン、5-HT・ノルアドレナリン再取込阻害薬 (SNRI) であるミルナシプランを用いた。各薬物は試験開始 30 分前に腹腔内投与した。それぞれの対照群には対応する溶媒を投与した。

(3) 行動学的・行動薬理学的解析

3-1) Y 字迷路試験

自発的交替行動を指標として注意機能を前提として成立する短期記憶を評価した。ラットを 3 本のアーム(幅 10 cm、長さ 45 cm、高さ 35 cm) が等角度に配置された Y 字型装置の中心に置き、8 分間の自発的交替行動率を計算した。各アームへの進入回数(自発的交替行動量: total arm entry)、および連続して 3 つの異なる arm を選択したことを以って正解として自発的交替行動率 (alternation behavior (%) = number of alternation / (total arm entries - 2) × 100 を求め、短期記憶の指標として評価した。ラットの四肢すべてがアームに進入したことを以って、そのアームを選択したとみなした。

3-2) オープンフィールド試験

縦横 90 cm、壁 40 cm からなる正方形の装置の中央に置いたラットの行動を、装置上に設置した CCD カメラにて 30 分間記録した。縦横 10 cm 毎にマス目を区切り、ラットが横切った回数を移所行動量(crossings)として行動解析システム(LimelightTM, Actimetrics, IL, USA) にて解析した。自発運動量は移所行動量ならびに総走行距離を指標として評価した。

3-3) 高架式十字迷路試験

衝動的行動の側面を包含する生得的な恐怖に対する不安水準を評価した。装置は床から 50 cm の高さに位置し、1 組の壁のないオープンアーム (長さ 50 cm、幅 10 cm) と 1 組の壁のあるエンクロズドアーム (長さ 50 cm、幅 10 cm、高さ 40 cm) が各中点で交差しており、2 組のアームが交差する中心はプラットフォーム (10×10 cm) となっている。ラットをこのプラットフォーム上にオープンアームへ鼻先を向けて置き、各アームへの進入回数 (arm entry) および滞在時間

(time spent) を 10 分間観察した。これらの指標は、画像解析による自動測定装置 (LimeLightTM, Actimetrics Inc., USA) を用いて解析した。

3-4) Social interaction 試験

2 匹のラットが示す社会的行動様式の変容に着目し、幼若期ストレス負荷ラットについて検討した。体重がほぼ同程度で異なるホームケージで飼育した 2 匹の実験動物をオープンフィールド装置に入れ、2 匹の動物間で行われる臭い嗅ぎ行動(sniffing)や追尾行動(following)などの能動的な社会的行動(active contact) が観察される時間 (social interaction 時間) や接触回数を測定して不安状態の指標とした。

3-5) 3-選択反応時間課題

本実験には 9-ホールオペラント装置を改変した 3-ホールオペラント装置を用いた。詳細な実験手続きは、当研究室の既報告である Tsutsui-Kimura ら (Behav Pharmacol, 2009) の方法に準じた。衝動的行動の指標には premature response を測定し、その多寡によって評価した。

(4) 網羅的一塩基遺伝子多型解析

ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat、課題管理者: 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設、芹川忠夫 教授) にて実施されたラット系統の網羅的一塩基遺伝子多型(SNP)解析のデータベースを利用した。

4. 研究成果

(1) SHR 亜系統における ADHD モデルラットとしての SHRSP/Ezo の行動特異性

幼若 Ezo の遺伝的対照動物である WKY/Ezo と比較した場合、オープンフィールド試験において Izm、Ngsk、Ezo のいずれも多動性が観察された。しかしながら、注意機能障害(Y 字迷路試験)および衝動的行動(高架式十字迷路試験)は、Izm、Ngsk では観察されず、Ezo に特異的な行動特性であることが明らかとなった。

(2) 網羅的 SNP 解析による Ezo に特異的な SNP の検出

Izm、Ngsk、Ezo から得られた行動解析の結果をもとに、網羅的 SNP 解析の結果を利用して Izm および Ngsk とは異なる Ezo に特異的な行動変容と関連すると考えられる多型領域を検索したところ、Brown Norway 系統を基準とした 21,032 遺伝子の候補 SNP の中から 266 遺伝子が検出され、さらに no call として検出された SNP を除くと 137 遺伝子に絞り込まれた。

(3) Ezo に特異的な SNP の同定

網羅的 SNP 解析から検出された Ezo に特異的な行動変容と関連すると考えられる SNP の 137 遺伝子のほとんどは第 7、9 および X 染色体上の 3 カ所に集積が認められた。特に第 7 染色体ではプレキシシンやシタキシンなどの細胞異動制御や伝達物質開口放出に、第 9 染色体ではエフリン受容体やヒストン脱アセチル化酵素などの神経回路形成やエピジェネティクス機構に、X 染色体ではプロトカドヘリンなどの細胞間接着因子に関わるタンパク質群がそれぞれ該当する SNP の BLAST 検索によって同定された。以上のことから、ADHD モデルラットである幼若 Ezo が示す衝動的行動の発現に関わる遺伝的背景には、第 7、9 および X 染色体上に存在する SNP との関連性ならびに神経細胞の発達・形成に関わる分子群の関与が示唆された。

(4) 幼若期ストレス負荷ラットの行動変容

高架式十字迷路試験における 3wFS 群の自発運動活性は、対照である FS 非負荷ラット群と比較して低下していたが、有意な差ではなかった。さらに 3wFS 群は FS 非負荷ラット群と比較して、open arm 滞在時間の割合が著しく延長していたことから不安水準が低下していると考えられた。3wFS 群に認められたこの類似の行動変容は ADHD モデルラット Ezo にも観察されており、不安水準の低下が ADHD に認められる衝動性の背景にあることから、この 3wFS 群における不安水準の低下は衝動的行動を反映している可能性が考えられる。一方、social interaction 試験における実験環境の照明強度が明条件下では、3wFS 群は自発運動量の有意な低下を示した。また、照明強度が暗条件下では、3wFS 群は自発運動量の著明な低下を示すことなく、social interaction 時間が有意に短縮した。いずれの行動解析においても 2wFS 群では変化がなかった。以上のことから、3wFS 群に衝動的行動および社会的行動障害が認められることが明らかとなった。

(5) 高架式十字迷路試験における幼若期ストレス負荷ラットの衝動的行動に対する抑制薬の探索

高架式十字迷路試験における 3wFS 群の衝動的行動と考えられる行動変容に対して、臨床的に衝動的行動に対して有効性を示す薬物（バルプロ酸ナトリウム、オランザピン、フルボキサミン）、あるいは衝動的行動に関与すると報告がある受容体に対する関連薬物（タンドスピロン）を用いて薬理的検討を行ったが、いずれの薬物においても衝動的行動を改善したと考えられる明確な効果は得られなかった。

(6) 3-選択反応時間課題を用いたラットの衝動的行動に対する抑制薬の探索

衝動性の新規評価系である 3-選択反応時間課題を用いて、正常ラットが示す衝動的行動について premature response を指標に行動薬理的に検討した。ラットが示す premature response は、SSRI であるフルボキサミンでは効果が無く、ADHD 治療薬であるアトモキセチンおよび SNRI であるミルナシプランによって抑制された。アトモキセチンは臨床的にも ADHD 治療薬として ADHD に認められる衝動性に対して有効であることから、本新規評価系の薬理学的妥当性が検証された。これらのことから、衝動的行動の改善薬として新たにミルナシプランに代表される SNRI の有用性が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者に下線、研究分担者及び連携研究者なし)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Deyama S, Katayama T, Kondoh N, Nakagawa T, Kaneko S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M: Role of enhanced β -adrenergic transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis in visceral pain-induced aversion in rats. *Behav Brain Res*, 査読有, 197, 279-283 (2009)
DOI: 10.1016/j.bbr.2008.08.024
- ② Ohmura Y, Yamaguchi T, Futami Y, Togashi H, Izumi T, Matsumoto M, Yoshida T, Yoshioka M: Corticotropin releasing factor enhances attentional function as assessed by the five-choice serial reaction time task in rats., *Behav Brain Res*, 査読有, 198, 429-433 (2009)
DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.025
- ③ Hirata R, Matsumoto M, Judo C, Yamaguchi T, Izumi T, Yoshioka M, Togashi H: Possible relationship between the stress-induced synaptic response and metaplasticity in the hippocampal CA1 field of freely moving rats., *Synapse*, 査読有, 63, 549-556 (2009)
DOI: 10.1002/syn.20631
- ④ Matsuzaki H, Izumi T, Matsumoto M, Togashi H, Yamaguchi T, Yoshida T, Watanabe M, Yoshioka M: Early postnatal stress affects 5-HT_{1A} receptor function in the medial prefrontal cortex in adult rats., *Eur J Pharmacol*, 査読有, 615, 76-82 (2009)

DOI: 10.1002/syn.20631

- ⑤ Tsutsui-Kimura I, Ohmura Y, Izumi T, Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M: The effects of serotonin and/or noradrenaline reuptake inhibitors on impulsive-like action assessed by the three-choice serial reaction time task: a simple and valid model of impulsive action using rats., 査読有, *Behav Pharmacol*, 20, 474-843 (2009)
DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283305e65
- ⑥ Ohmura Y, Izumi T, Yamaguchi T, Tsutsui-Kimura I, Yoshida T, Yoshioka M: The serotonergic projection from the median raphe nucleus to the ventral hippocampus is involved in the retrieval of fear memory via the corticotropin-releasing factor type 2 receptor., 査読有, *Neuropsychopharmacology*, 35, 1271-1278 (2010)
DOI: 10.1038/npp.2009.229
- ⑦ Tsutsui-Kimura I, Ohmura Y, Izumi T, Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M: Nicotine provokes impulsive-like action by stimulating alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptors in the infralimbic, but not in the prelimbic cortex., *Psychopharmacology*, 査読有, 209, 351-359 (2010)
DOI: 10.1007/s00213-010-1804-0
- ⑧ Tsutsui-Kimura I, Ohmura Y, Izumi T, Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M: Endogenous acetylcholine modulates impulsive action via $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in rats., *Eur J Pharmacol*, 査読有, 641, 148-153 (2010)
DOI: 10.1007/s00213-010-1804-0
- ⑨ Kakehata J, Yamaguchi T, Togashi H, Sakuma I, Otani H, Morimoto Y, Yoshioka M: Therapeutic potentials of an artificial oxygen-carrier, liposome-encapsulated hemoglobin, for ischemia/reperfusion-induced cerebral dysfunction in rats., *J. Pharmacol Sci*. 査読有, 114, 189-197 (2010)
DOI: 10.1254/jphs.10115FP
- ⑩ Shikanai H., Izumi T., Matsumoto M., Togashi H., Yamaguchi T, Yoshida T., Yoshioka M.: Diazepam-induced increases of synaptic efficacy in the hippocampal-medial prefrontal cortex pathway are associated with its anxiolytic-like effect of rats., *J. Pharmacol Sci*, 査読有, 114, 341-346 (2010)
DOI: 10.1254/jphs.10182FP
- ⑪ Hamadate N., Yamaguchi T, Sugawara A., Togashi H., Izumi T, Yoshida T, Ohmura Y, Yoshioka M.: Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates impairment of fear memory and hippocampal dysfunction after cerebral ischemia in rats., *J. Pharmacol Sci*, 査読有, 114, 409-419 (2010)
DOI: 10.1254/jphs.10207FP
- ⑫ Yoshioka M., Yamaguchi T, Gyotoku J., Ochiai T., Ohta H.: Effect of parabolic flight on plasma arginine vasopressin as a sensitive marker for psycho-physiological stress in human., *Biol Sci Space*, 査読有, 24, 95-100 (2010)
DOI: <http://dx.doi.org/10.2187/bss.24.95>
- ⑬ Matsuzaki H, Izumi T, Horinouchi T, Boku S, Inoue T, Yamaguchi T, Yoshida T, Matsumoto M, Togashi H, Miwa S, Koyama T, Yoshioka M: Juvenile stress attenuates the dorsal hippocampal postsynaptic 5-HT_{1A} receptor function in adult rats., *Psychopharmacology (Berl)*, 査読有, 214, 329-337 (2011)
DOI: 10.1007/s00213-010-1987-4
- ⑭ Kimura S, Togashi H, Matsumoto M, Shiozawa T, Ishida J, Kano S, Ohashi A, Ishikawa S, Yamaguchi T, Yoshioka M, Shimamura K.: Serotonin1A receptor-mediated synaptic responses in the rat medial prefrontal cortex is altered by early life stress: In vivo and in vitro electrophysiological studies., *Jpn J Neuropsychopharmacol*, 査読有, 31, 9-15 (2011)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21404951>
- ⑮ Izumi T, Boku S, Shinmin W, Inoue T, Konno K, Yamaguchi T, Yoshida T, Matsumoto M, Watanabe M, Koyama T, Yoshioka M.: Retrieval of conditioned fear activates the basolateral and intercalated nucleus of amygdala. *J Neurosci Res*, 査読有, 89, 773-790 (2011)
DOI: 10.1002/jnr.22592
- ⑯ Deyama S, Ide S, Kondoh N, Yamaguchi T, Yoshioka M, Minami M.: Inhibition of noradrenaline release by clonidine in the ventral bed nucleus of the stria terminalis attenuates pain-induced aversion in rats., *Neuropharmacology*, 査読有, 61, 156-160 (2011)
DOI:10.1016/j.neuropharm.2011.03.023
- ⑰ Hamadate N., Yamaguchi T, Sugawara A., Tsujimatsu A., Izumi T, Yoshida T, Ohmura Y, Yoshioka M.: Regulation of

cerebral blood flow in the hippocampus by neuronal activation through the perforant path: Relationship between hippocampal blood flow and neuronal plasticity., *Brain Res.*, 査読有, 1415, 1-7 (2011)

DOI: 10.1016/j.brainres.2011.08.008

- ⑱ Ohmura Y., Tsutsui-Kimura I., Kumamoto H., Minami M., Izumi T., Yamaguchi T., Yoshida T., Yoshioka M.: Lithium, but not valproic acid or carbamazepine, suppresses impulsive-like action in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 査読有, 219, 421-432 (2012)
DOI: 10.1007/s00213-011-2496-9
- ⑲ 山口 拓: 既存薬から新しい薬効を探し出す、ファルマシア、46、463-464
<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002257333689360>
- ⑳ 山口 拓、富樫廣子、松本真知子、泉 剛、吉岡充弘: 幼若期ストレスによる成長後の情動行動障害、日本薬理学雑誌、139、142-146 (2012)
https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/139/4/139_4_142/_pdf

[学会発表] (計 13 件)

- ① 山口 拓、富樫廣子、松本真知子、泉 剛、吉田隆行、吉岡充弘、“注意欠如・多動性障害モデルラット、幼若 SHRSP/Ezo~衝動性における行動薬理学的特性”: 「病因・病態仮説に基づく精神疾患モデルの開発と創薬への応用」、第 82 回日本薬理学会年会 横浜 (3.16-3.18, 2009) 招待講演
- ② 山口 拓、“行動薬理学概論・各論 (1) 一般行動の評価法”、新薬理学セミナー 2010 (トライアル): ~はじめての行動薬理学~ 札幌 (9.9, 2010) 招待講演
- ③ 山口 拓、“行動薬理学各論 (2) 抑うつ・不安関連行動の評価法”、新薬理学セミナー 2010 (トライアル): ~はじめての行動薬理学~ 札幌 (9.9, 2010) 招待講演
- ④ 山口 拓、濱館直史、掛端 仁、富樫廣子、泉 剛、吉田隆行、吉岡充弘、一過性脳虚血モデルラットの異常行動と人工酸素運搬体の改善効果、第 38 回薬物活性シンポジウム 札幌 (11.11-11.12, 2010) 招待講演
- ⑤ 山口 拓、“幼若期ストレスによる社会的行動障害”: 「多様なライフステージにおける精神疾患発症に関わる環境因子とその創薬標的としての可能性」、第 84 回日本薬理学会年会 横浜 (3.22-3.24, 2011) 招待講演
- ⑥ 山口 拓、富樫廣子、芹川忠夫、吉岡充弘、“SHR 亜系と行動特性”: 「中枢神経系からみた SHR 亜系と表現型の多様性」、第 47 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会 札幌 (9.6-9.7, 2011) 招待講演
- ⑦ Yamaguchi T., Togashi H., Izumi T., Yoshida T., Yoshioka M.: Atypical antipsychotics ameliorate the impulsive behavior via serotonin 5-HT_{2A} receptors in an ADHD model rat. Society for neuroscience 39th annual meeting (Chicago, 10/17-21, 2009)
- ⑧ Yamaguchi T., Sugio H., Konno K., Matsuzaki H., Izumi T., Yoshioka M.: Social deficits and GABAergic dysfunction of the raphe nuclei in adolescent and postadolescent rats experienced with early postnatal stress. Society for neuroscience 40th annual meeting (San Diego, 11/13-17, 2010)
- ⑨ Yamaguchi T., Hamadate N., Sugawara A., Togashi H., Yamamoto T., Yoshioka M.: Liposome-encapsulated hemoglobin ameliorates brain dysfunction after cerebral ischemia in rats. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul, 9/23-24, 2011)
- ⑩ 山口 拓、富樫廣子、鈴木直哉、小嶋希望、松本真知子、泉 剛、吉田隆行、吉岡充弘、注意欠如・多動性障害モデルラットにおける多動性、注意機能障害および衝動的行動に対する選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 atomoxetine の改善効果、第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会 京都 (11.13-15, 2009)
- ⑪ 山口 拓、辻松亜記、泉 剛、吉田隆行、吉岡充弘、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体を介した抑肝散の抗不安効果、第 14 回活性アミンに関するワークショップ 仙台 (8.27, 2010)
- ⑫ 山口 拓、富樫廣子、小嶋希望、芹川忠夫、吉岡充弘、SHR 亜系統における注意欠如多動性障害モデルラットとしての SHRSP/Ezo の特異性、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 東京 (10.27-29, 2011)
- ⑬ 山口 拓、富樫廣子、芹川忠夫、吉岡充弘、SHR 亜系統における注意欠如多動性障害モデルラットとしての SHRSP/ Ezo の行動特異性とその関連遺伝子座位の探索、第 64 回日本薬理学会西部部会 福岡 (11.20, 2011)

[図書] (計 7 件)

- ① 山口 拓、吉岡充弘、「急性ストレス反応：基礎実験」、ストレス百科事典—Encyclopedia of Stress 2nd ed.、日本ストレス学会、丸善 (2009)
- ② 山口 拓、吉岡充弘、「拘束ストレス」、ストレス百科事典—Encyclopedia of Stress 2nd ed.、日本ストレス学会、丸善 (2009)
- ③ 山口 拓、吉岡充弘、「アデニル酸シクラーゼ」、ストレス百科事典—Encyclopedia of Stress 2nd ed.、日本ストレス学会、丸善 (2009)
- ④ 山口 拓、吉岡充弘、「ストレス低反応期」、ストレス百科事典—Encyclopedia of Stress 2nd ed.、日本ストレス学会、丸善 (2009)
- ⑤ 山口 拓、吉岡充弘、第1編 基礎編：行動薬理研究における実験技術「6. 不安関連行動の評価法」、実験薬理学「実践行動薬理学」(日本薬理学会編)、金芳堂、43-52 (2010)
- ⑥ 山口 拓、富樫廣子、松本真知子、泉 剛、吉田隆行、吉岡充弘、第2編 応用編：行動薬理研究の実際 第1章 情動機構関連「4. 情動ストレスと臨界期脳機能発達—幼若期ストレスによる情動行動障害—」、実験薬理学「実践行動薬理学」(日本薬理学会編)、金芳堂、147-157 (2010)
- ⑦ 山口 拓、富樫廣子、吉岡充弘、第8章「不安・恐怖」、心理学研究法3—学習・動機・情動(廣中直行 編)、誠信書房、185-203 (2011)

[産業財産権]

- 出願状況 (なし)
- 取得状況 (なし)

[その他]

ホームページ等

<http://hokudaineuropharmacol.com/>

[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

(1) 研究代表者

山口 拓 (YAMAGUCHI TAKU)

2010年度～2011年度

北海道大学・大学院医学研究科・助教

2012年度

長崎国際大学・薬学部・准教授

研究者番号： 80325563

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし