

令和 6 年 4 月 12 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02846

研究課題名（和文）(R)-ケタミンの抗うつ作用の分子機序解明に関する研究

研究課題名（英文）Study of molecular mechanisms underlying antidepressant actions of (R)-ketamine

研究代表者

橋本 謙二（Hashimoto, Kenji）

千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授

研究者番号：10189483

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：麻酔薬ケタミンは、治療抵抗性うつ病患者に対して即効性の抗うつ効果と希死念慮の低下を示し、精神医学領域で最も注目されている薬剤の一つです。しかし、ケタミンの抗うつ作用における機序はまだ明らかにされていません。本研究では、ケタミンの光学異性体を用いてその抗うつ効果の機序を探求しました。研究結果から、アールケタミンのレジリエンス増強作用には、microRNAsや脾臓-脳連関が重要であることが判りました。また、前頭皮質におけるミエリンの修復が、アールケタミンの抗うつ効果に寄与していることが明らかにされた。さらに、アールケタミンが肝障害のモデルマウスのうつ様行動も改善することが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで治療抵抗性うつ病に対する効果的な治療薬が限られていたことを踏まえると、副作用の少ないアールケタミンが新しい抗うつ薬として期待されます。また、うつ病患者だけでなく、うつ症状を示す身体疾患を持つ患者の治療にも応用可能であり、その社会的意義は非常に大きい。さらに、本研究で見つけたケタミンの作用機序は、新規治療薬の開発に繋がると期待され、研究成果の学術的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：The anesthetic drug ketamine has been shown to have an immediate antidepressant effect and reduce suicidal ideation in patients with treatment-resistant depression, making it one of the most noteworthy drugs in the field of psychiatry. However, the mechanism behind ketamine's antidepressant action has not yet been clarified. In this study, we explored the mechanism of its antidepressant effects using the optical isomers of ketamine. The results revealed that the resilience-enhancing effects of arketamine are significantly associated with microRNAs in the prefrontal cortex and the spleen-brain axis. Furthermore, it was suggested that the repair of myelin in the prefrontal cortex contributes to the antidepressant effects of arketamine. Additionally, we confirmed that arketamine also improves depressive-like behaviors in mouse models of liver damage.

研究分野：神経科学

キーワード：ケタミン うつ病 抗うつ薬 ミエリン 腸-脳相関

1. 研究開始当初の背景

麻酔薬ケタミンは、1970年代に承認されて以来、世界中で使用されている。ケタミンは、悪夢や幻覚などの精神病状態、および浮遊感覚などの解離症状といった副作用を引き起こすことが知られている。1970年代後半から1980年代初頭にかけて、米国では若者の間でケタミンの乱用が社会問題になりました。一部の依存者は、その即効性の抗うつ効果を目的に使用していましたが、当時、この効果に気づいていた研究者や医師は、少数でした。

2000年、米国イェール大学の研究者によって、ケタミンの抗うつ効果に関する初めてのプラセボ対照二重盲検試験が実施され、その効果が科学的に証明されました。その後、治療抵抗性うつ病患者におけるケタミンの即効性抗うつ効果が多くの研究で確認された。欧米の精神医学分野では、ケタミンの抗うつ効果の発見はクロロプロマジン以来の革新とされている。

ケタミンの薬理作用は、グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体拮抗作用であるため、多くの製薬企業が新規NMDA受容体拮抗薬を開発し、臨床試験を実施したが、ケタミン様の抗うつ効果を示さず、すべて開発中止に追い込まれた。研究代表者は、ケタミンの抗うつ効果におけるNMDA受容体の関与に疑問を持ち、二つの光学異性体をうつ病の動物モデルで評価した。その結果、NMDA受容体への親和性が弱いアールケタミンが、エスケタミンより抗うつ効果が強く、副作用が少ないことを発見した。アールケタミンの臨床試験は、国内外で実施中である。このように、ケタミンは優れた抗うつ効果を示すが、現在のところケタミンの抗うつ効果に関する詳細な分子機序は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究は、ケタミンの抗うつ効果に関わる分子機序の解明を目指しています。さらに、この研究は将来の新規抗うつ薬開発に貢献する新たな標的の同定にもつながることを期待しています。ケタミンの抗うつ効果は、半減期が短いにもかかわらず、1-2週間持続することが、実験動物やうつ病患者で報告されている。しかしながら、ケタミンの持続性効果の背後にある分子機序はまだ明らかにされていない。本研究では、脳組織からのRNA-seqによる網羅的解析を行い、ケタミンの持続性効果の背後にある分子機序を探ります。また、腸-脳相関に焦点を当てた研究を通じて、うつ病治療の新しい視点を提供することを目指します。さらには、うつ病患者における骨密度低下への影響を検討し、アールケタミンがこれらの症状に及ぼす可能性のある効果についても調査する。

3. 研究の方法

3.1 ケタミンのレジリエンス増強作用に関わる分子機構の解明：ケタミンがストレスレジリエンスの増強にどのように寄与しているかを分子レベルで解明することを目的とした。まず、雄性マウスに対して、生理食塩水あるいはアールケタミンを投与した。その6日後に炎症藩王を誘発させるためにLPS (lipopolysaccharide)を投与し、前頭皮質のRNA-seq解析を実施した。その結果、NFATc4シグナルが関与していることが示唆された(1)。さらにNFATc4に対する阻害薬、AAVなどを用いて検討した。またNFATc4の活性を制御することが知られているmiR-149の役割についても検討した(2)。

3.2 ケタミンのレジリエンス増強作用に関わる脾臓の役割：雄性マウスに生理食塩水あるいはアールケタミンを投与した6日後にLPS (lipopolysaccharide)を投与し、脾臓のRNA-seq解析を実施した。その結果、heme biosynthesis IIシグナルに関与するシグナル伝達が、アールケ

タミンの抗うつ効果に関係している可能性を得た(3)。さらに、該当シグナル経路を阻害する薬剤を用いて、シグナル伝達の具体的な影響とその機能をさらに検討した。

3.3 ケタミンのレジリエンス増強作用に関わる腸-脳相関の役割：雄性マウスに生理食塩水あるいはアールケタミンを投与し、6日後にLPS (lipopolysaccharide)を投与し、行動評価を行った。同時に、糞中の腸内細菌叢解析や代謝物解析を行った(4)。

3.4 骨密度低下モデルにおけるアールケタミンの効果：雄性マウスの社会的敗北ストレスモデルおよび雌性マウスの卵巣摘出モデルを用いてアールケタミンの効果調べた(5,6)。同時に、糞中の腸内細菌叢解析や代謝物解析を行った。

4. 研究成果

本研究では、炎症性うつ病モデルにおいてアールケタミンの長期予防効果を検討した。その結果、前頭皮質におけるNFATc4シグナルとmiR-149の調節がアールケタミンの効果に重要な役割を果たしていることを報告した。また、脾臓におけるheme biosynthesis IIシグナルが、脾臓-脳相関を介してその予防効果に寄与していることを明らかにした。さらに、アールケタミンの抗うつ効果に迷走神経を介する脾臓-脳相関が関係している知見も得ている(現在、論文投稿中)。

さらに、本研究は、腸内細菌やその代謝物を介した腸-脳相関が、うつ病の炎症モデルにおけるアールケタミンの予防効果に影響を与える可能性があることを示唆した。うつ病患者が大腿骨の骨密度低下を経験する事、および骨粗しょう症患者がうつ症状を示すことが多いという知見に基づき、社会的敗北ストレスモデルおよび卵巣摘出モデルを用いて、アールケタミンが大腿骨の骨密度低下に対して治療効果を有することを確認し、腸内細菌が寄与している可能性を提唱した。

また、海外との共同研究において、ケタミンの光学異性体を投与した前頭皮質の単細胞RNA-seq解析により、Myelin-associated oligodendrocytic basic protein (MOBP)によるミエリン修復がケタミンの抗うつ効果に寄与していることを明らかにしました(7)。この結果は、脱髄モデルにおけるアールケタミンの治療効果を裏付けるものであり(8,9) これらの結果からアールケタミンが中枢神経系の脱髄に関連する精神神経疾患の治療薬としての可能性を示唆しています(10)。

これらの研究成果は、アールケタミンはうつ病治療において重要な役割を果たすだけでなく、うつ病患者や骨粗しょう症患者の大腿骨の骨密度低下に対する潜在的な治療薬である可能性を示唆している。さらに、アールケタミンの投与がストレスによるうつ病の再発予防にも有効である可能性がある。

<引用文献>

1. Ma L, Zhang J, Fujita Y, Qu Y, Shan J, Wan X, Wang X, Ishima T, Kobayashi K, Wang L, Hashimoto K. Nuclear factor of activated T cells 4 in the prefrontal cortex is required for prophylactic actions of (R)-ketamine. *Transl. Psychiatry* 12, 27 (2022).
2. Ma L, Wang L, Chang L, Shan J, Qu Y, Wang X, Fujita Y, Hashimoto K. A role of miR-149 in the prefrontal cortex for prophylactic actions of (R)-ketamine in inflammation model. *Neuropharmacology* 219, 109250 (2022).
3. Ma L, Wang L, Qu Y, Wan X, Hashimoto K. A role of splenic heme biosynthesis pathway in the persistent prophylactic actions of arketamine in lipopolysaccharide-treated mice. *Transl. Psychiatry* 13, 269 (2023).

4. Ma L, Eguchi A, Liu G, Qu Y, Wan X, Murayama R, Mori C, Hashimoto K. A role of gut–brain axis on prophylactic actions of arketamine in male mice exposed to chronic restrain stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 238, 173736 (2024).
5. Wan X, Eguchi A, Chang L, Mori C, Hashimoto K. Beneficial effects of arketamine on the reduced bone mineral density in susceptible mice after chronic social defeat stress: Role of gut-microbiota–bone–brain axis. *Neuropharmacol.* 228, 109466 (2023).
6. Wan X, Eguchi A, Fujita Y, Ma L, Wang X, Yang Y, Qu Y, Chang L, Zhang J, Mori C, Hashimoto K. Effects of (*R*)-ketamine on reduced bone mineral density in ovariectomized mice: a role of gut microbiota. *Neuropharmacol.* 213, 109139 (2022).
7. Huang C, Wu Z, Wang D, Qu Y, Zhang J, Jiang R, Xu X, Xu X, Wang Y, Liu H, He T, Liu C, Chen G, Yang J, Hashimoto K, Yang C. Myelin-associated oligodendrocyte basic protein-dependent myelin repair confers the long-lasting antidepressant effect of ketamine. *Mol. Psychiatry* in press (2024).
8. Wang X, Chang L, Tan Y, Qu Y, Shan J, Hashimoto K. (*R*)-ketamine ameliorates the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Brain Res. Bull.* 177, 316-323 (2021).
9. Wang X, Chang L, Wan X, Tan Y, Qu Y, Shan J, Yang Y, Ma L, Hashimoto K. (*R*)-ketamine ameliorates demyelination and facilitates remyelination in cuprizone-treated mice: A role of gut–microbiota–brain axis. *Neurobiol. Dis.* 165, 105635 (2022).
10. Wang X, Yang J, Hashimoto K. (*R*)-ketamine as prophylactic and therapeutic drug for neurological disorders: beyond depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 139, 104762 (2023).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 26件 / うち国際共著 15件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Wang X, Chang L, Wan X, Tan Y, Qu Y, Shan J, Yang Y, Ma L, Hashimoto K	4. 巻 165
2. 論文標題 (R)-ketamine ameliorates demyelination and facilitates remyelination in cuprizone-treated mice: A role of gut-microbiota-brain axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurobiol Dis	6. 最初と最後の頁 105635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2022.105635	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 Hashimoto K	4. 巻 27(8)
2. 論文標題 Ketamine: anesthetic, psychotomimetic, antidepressant, or anthelmintic?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 3116-3118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-022-01587-7	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 Wan X, Eguchi A, Fujita Y, Ma L, Wang X, Yang Y, Qu Y, Chang L, Zhang J, Mori C, Hashimoto K	4. 巻 213
2. 論文標題 Effects of (R)-ketamine on reduced bone mineral density in ovariectomized mice: A role of gut microbiota	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109139	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 Hashimoto K	4. 巻 272(5)
2. 論文標題 Mental health during the COVID-19 pandemic, impact of childhood trauma in psychiatric disorders, and predictable biomarkers for bipolar disorder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 753-755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00406-022-01445-1	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 Wang X, Yang J, Hashimoto K	4. 巻 139
2. 論文標題 (R)-ketamine as prophylactic and therapeutic drug for neurological disorders: Beyond depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurosci Biobehav Rev	6. 最初と最後の頁 104762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neubiorev.2022.104762	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 Ma L, Hashimoto K	4. 巻 110(14)
2. 論文標題 The role of hippocampal KCNQ2 channel in antidepressant actions of ketamine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 2201-2203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2022.05.027	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 He T, Wang D, Wu Z, Huang C, Xu X, Xu X, Liu C, Hashimoto K, Yang C	4. 巻 218
2. 論文標題 A bibliometric analysis of research on (R)-ketamine from 2002 to 2021	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109207	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 Zhang JC, Yao W, Hashimoto K	4. 巻 218
2. 論文標題 Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: A historical review and future directions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109219	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 Ma L, Wang L, Chang L, Shan J, Qu Y, Wang X, Fujita Y, Hashimoto K	4. 巻 219
2. 論文標題 A role of microRNA-149 in the prefrontal cortex for prophylactic actions of (R)-ketamine in inflammation model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109250	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 Ma L, Wang L, Chang L, Shan J, Qu Y, Wang X, Wan X, Fujita Y, Hashimoto K	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 A key role of miR-132-5p in the prefrontal cortex for persistent prophylactic actions of (R)-ketamine in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-02192-6	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 Zhang K, Yao Y, Hashimoto K	4. 巻 222
2. 論文標題 Ketamine and its metabolites: Potential as novel treatments for depression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109305	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 Qu Y, Chang L, Ma L, Wan X, Hashimoto K	4. 巻 222
2. 論文標題 Rapid antidepressant-like effect of non-hallucinogenic psychedelic analog lisuride, but not hallucinogenic psychedelic DOI, in lipopolysaccharide-treated mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacol Biochem Behav	6. 最初と最後の頁 173500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2022.173500	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 Hashimoto K	4. 巻 273
2. 論文標題 Arketamine for cognitive impairment in psychiatric disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 1513-1525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00406-023-01570-5	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 Chang L, Hashimoto K	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comments to behavioral tests for antidepressant-like actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine by Bonaventura et al	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-022-01766-6	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 Wan X, Eguchi A, Chang L, Mori C, Hashimoto K	4. 巻 228
2. 論文標題 Beneficial effects of arketamine on the reduced bone mineral density in susceptible mice after chronic social defeat stress: Role of the gut-microbiota-bone-brain axis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2023.109466	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 Hashimoto K, Chaki S	4. 巻 230
2. 論文標題 Ketamine and its metabolites: Potential as novel treatments for depression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2023.109492	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 Hashimoto K	4. 巻 278
2. 論文標題 Neuroinflammation through the vagus nerve-dependent gut-microbiota-brain axis in treatment-resistant depression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Prog Brain Res	6. 最初と最後の頁 61-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.pbr.2023.01.003	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 Yao W, Cao Q, Luo S, He L, Yang C, Chen J, Qi Q, Hashimoto K, Zhang JC.	4. 巻 27
2. 論文標題 Microglial ERK-NRBP1-CREB-BDNF signaling in sustained antidepressant actions of (R)-ketamine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1618-1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01377-7	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 Ma L, Zhang J, Fujita Y, Qu Y, Shan J, Wan X, Wang X, Ishima T, Kobayashi K, Wang L, Hashimoto K.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Nuclear factor of activated T cells 4 in the prefrontal cortex is required for prophylactic actions of (R)-ketamine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-01803-6	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 Ma L, Wang L, Qu Y, Wan X, Hashimoto K.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 A role of splenic heme biosynthesis pathway in the persistent prophylactic actions of arketamine in lipopolysaccharide-treated mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry	6. 最初と最後の頁 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-023-02564-6	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 Liu G, Ma L, Qu Y, Wan X, Xu D, Zhao M, Murayama R, Hashimoto K.	4. 巻 233
2. 論文標題 Prophylactic effects of arketamine, but not hallucinogenic psychedelic DOI nor non-hallucinogenic psychedelic analog lisuride, in lipopolysaccharide-treated mice and mice exposed to chronic restrain stress	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmacol Biochem Behav	6. 最初と最後の頁 173659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2023.173659	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 Hashimoto K	4. 巻 28(9)
2. 論文標題 Emerging role of the host microbiome in neuropsychiatric disorders: overview and future directions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol psychiatry	6. 最初と最後の頁 3625-3637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-023-02287-6	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 Huang C, Wu Z, Wang D, Qu Y, Zhang J, Jiang R, Xu X, Xu X, Wang Y, Liu H, He T, Liu C, Chen G, Yang JJ, Hashimoto K, Yang C.	4. 巻 -
2. 論文標題 Myelin-associated oligodendrocytic basic protein-dependent myelin repair confers the long-lasting antidepressant effect of ketamine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Mol psychiatry	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) 10.1038/s41380-023-02288-5	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 Yang Y, Eguchi A, Wan X, Mori C, Hashimoto K.	4. 巻 345
2. 論文標題 Depression-like phenotypes in mice with hepatic ischemia/reperfusion injury: A role of gut-microbiota-liver-brain axis via vagus nerve	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Affect Disord	6. 最初と最後の頁 157-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2023.10.142	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 Yang Y, Eguchi A, Mori C, Hashimoto K.	4. 巻 192
2. 論文標題 Depression-like phenotypes in mice following common bile duct ligation: Insights into the gut-liver-brain axis via the vagus nerve	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neurobiol Dis	6. 最初と最後の頁 106433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2024.106433	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 Ma L, Eguchi A, Liu G, Qu Y, Wan X, Murayama R, Mori C, Hashimoto K.	4. 巻 238
2. 論文標題 A role of gut-brain axis on prophylactic actions of arketamine in male mice exposed to chronic restrain stress	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pharmacol Biochem Behav	6. 最初と最後の頁 173736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2024.173736	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 Hashimoto K	4. 巻 -
2. 論文標題 Are "mystical experiences" essential for antidepressant actions of ketamine and the classic psychedelics?	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	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) 10.1007/s00406-024-01770-7	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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kenji Hashimoto
2. 発表標題 Prophylactic effects of (R)-ketamine on schizophrenia-relevant phenotypes in adult offspring after maternal immune activation: a role of TrkB signaling
3. 学会等名 American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Hashimoto
2. 発表標題 Recent topics on antidepressant effects of ketamine enantiomers
3. 学会等名 Zhongyuan- International Neuroscience and Anesthesiology Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Kai Zhang and Kenji Hashimoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 149
3. 書名 New Rapid-acting Antidepressants	

1. 著者名 Yunfei Tan and Kenji Hashimoto	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 149
3. 書名 New Rapid-acting Antidepressants	

〔産業財産権〕

〔その他〕

特になし

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	藤田 有子 (Fujita Yuko) (40623591)	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・特任助教 (12501)	
研究分担者	石間 環 (Ishima Tamaki) (00597130)	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・特任助教 (12501)	

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