

## 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25年 5月 31日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390146

研究課題名（和文） ストレス評価・うつ病予知をめざすRNAバイオロジー研究

研究課題名（英文） RNA Biology for Stress Assessment and Prediction of Major Depression

研究代表者

六反 一仁 (ROKUTAN KAZUHITO)

徳島大学・大学院ヘルパバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：10230898

研究成果の概要（和文）：ストレス評価・うつ病予知に有用な血液中のRNAマーカーを探索した。急性ストレス特異的なSMG-1のスプライシングを報告し(Neurosci Lett 2010)、慢性ストレス時のGR-βアイソフォームの発現低下を報告した(Stress 2011)。さらに、急性ストレス特異的マイクロRNAとして、miR-144\*、miR-144、miR-16を(Neurosci Lett 2012)。慢性心理的ストレス特異的なマイクロRNAとして、7つのマイクロRNAも同定した。

研究成果の概要（英文）：This research project was designed to identify novel RNA markers for stress assessment and prediction of major depressive disorders. We reported acute stress-specific alternative splicing of *SMG-1* in peripheral blood (Neurosci Lett 2010) and chronic stress-specific reduction of a GR-beta isoform (Stress 2011). We also investigated stress-responsive microRNAs (miRNAs) in peripheral blood. We reported miR-16, miR-144, and miR144\* as acute stress-responsive miRNAs (Neurosci Lett 2012). We also identified 7 miRNAs as chronic stress-responsive miRNAs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含心身医学）

キーワード：ストレス、うつ病、遺伝子発現、RNAマーカー、マイクロRNA

### 1. 研究開始当初の背景

申請者は、これまでいくつかの事業を通じて、血液細胞（白血球）の遺伝子発現プロファイルによるストレス・ストレス関連疾患の評価・診断技術の開発を行ってきた。既に4000例以上の医学情報と遺伝子発現のデータベースを構築している。本研究の最も重要な基盤データは、未治療のうつ病患者(46名)と健康人(122名)の解析で見いだしたうつ病630遺伝子とマーカー24遺伝子、治療経過を反映

する731遺伝子、健康人の12%に見られるうつ病パターンなど、うつ病の患者の白血球には、特定のシグナルパスウェイの特徴的な変化が認められる。特に、cytotoxic T細胞、NK細胞の機能及び免疫細胞の増殖に関わる遺伝子群の低下と、熱ショック応答、カルシウムシグナルに関わる遺伝子群の発現が低下しており、その他の病態では見られない特徴的な変化である。これらの遺伝子の発現低下は治療による改善せず、うつ病のTrait遺

伝子と考えられる。また、未治療のうつ病患者で発現が亢進していた遺伝子うち、22 遺伝子は治療により正常化し、病状を反映する遺伝子と考えられる。一方、治療に反応する 731 遺伝子が存在し、この遺伝子群の中に、 $\beta 2$  アドレナリン受容体 (*ADRB2*)、ドーパミン受容体 (*DRD2*)、セロトニン 1B 受容体 (*HTR1B*)、オキシトシン受容体 (*OXYR*) などうつ病の機能候補遺伝子が含まれていた。

うつ病患者の大半は、一般内科をはじめとする非専門科を最初に受診する（専門医への受診はわずか 10%）。また、がん、糖尿病、虚血性心疾患患者の約 15% の患者はうつ病を併発し、治療効果と予後に大きな影響を与えるため、新たな方法論に基づく客観的なうつ病診断技術の開発は急務の課題の一つであると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、1) うつ病特異的遺伝子 (Trait 遺伝子) の発現低下をきたす分子メカニズムの解明、2) 病状を反映する遺伝子 (State 遺伝子)、治療応答遺伝子の発現を調節するメディエーター、3) 健常人に認められるうつ病遺伝子発現パターン of 精神病理学的意義を解明し、4) 質的 RNA マーカーを用いたうつ病の新しい予知診断技術のためのバイオマーカーの開発を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) うつ病特異的遺伝子 (Trait 遺伝子) の発現低下をきたす分子メカニズムの解明  
うつ病で特徴的に低下し、治療によっても発現が変わらない Trait 遺伝子のなかで、Ingenuity Pathways Analysis (IPA) ソフトを用いた biofunctional pathways と canonical pathways 解析から絞り込んだ機能候補遺伝子について、そのタンパク質の発現と機能の変化を確認し、細胞機能への影響を解析する。特徴的な遺伝子発現の低下については、遺伝子コピー数の確認、これまでの SNPs 情報に基づくハプロタイプの確認作業と平行して、遺伝子発現低下を説明できるマイクロ RNA の解析と 3' UTR の解析を行い、新たなメカニズムも検討する。

(2) 病状を反映する遺伝子 (State 遺伝子) の発現を調節するメディエーターの同定

興味深いことに、うつ病の治療により発現が逆転する 731 遺伝子のなかには、*SERT*、*OXYR*、*OXYR*、*DRD2*、*HTR1B* などのうつ病の機能候補遺伝子が含まれる。また、米国人のうつ病患者 58 名から購入した血清中のサイトカイン 50 種類を BioPlex (BioRad 社) で測定すると、米国人及び日本人健常者の両群と比較しても、いくつかのサイトカインがうつ病患者で有意に低下している (JST 育成研究成果、未発表)。うつ病患者の血清サイトカイン

ン、ケモカイン、増殖因子、ホルモンの網羅的測定を継続し (防衛医大野村教授との個別の共同研究)、血中メディエーターを特定する。

(3) 健常人に認められるうつ病遺伝子発現パターンの精神病理学的意義

JST「脳科学と教育」の重要な成果として、健常大学生の約 12% にうつ病の遺伝子発現パターンが検出され、うつ病発症の Trait を持っていると考えている。本年度に終了するコホート研究を本申請研究で継続し、Trait 遺伝子発現パターンの形成に関わる遺伝的素因と環境要因の探索、ライフイベントストレスとの相互作用を解析し、健常人のうつ病遺伝子発現パターンの臨床医学的意義を明らかにする。

(4) RNA マーカーを用いたうつ病の新しい予知診断技術の確立

診断デバイスとして定量的 PCR アレイを想定している。平成 22 年度は、これまでに見いだしたマーカー遺伝子の搭載した PCR アレイを用いて、これまでのうつ病、健常者、うつ病以外の精神疾患患者の測定を行い、検証作業を進めて、再現性と信頼性の向上を行う。

## 4. 研究成果

(1) ストレスメディエーターの同定：ストレスによる遺伝子発現変化に関連するメディエーターとしてサイトカインに注目し、健常大学生の協力を得ていくつかもストレスモデルでの解析を行った。まず、新入生の初めての定期試験前後で 50 種類のサイトカインプロファイルを解析し、MIF の有意な変動を報告した (Int J Psychophysiol 2010)。健常大学生 209 名の血清中サイトカイン 50 種類のプロファイリングを行い、健常者の不安とうつ状態を反映する因子として、VEGF を初めて同定した (Int J Psychophysiol 2011)。医学科 4 年次の全国共通進級試験 (CBT 試験) 受験者を対象に、試験 7 週間前、試験前日、1 日の試験終了直後、及び、試験終了 1 週間後のタイムポイントで採血し、質問紙 (STAI, SDS) による不安とうつ状態の評価、唾液のコルチゾルの測定を行った。このモデルを用いて、3) 血清中の 50 種類のプロファイリングから、急性心理的ストレスに反応する血清メディエーターとして、炎症性サイトカイン (G-CSF、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、及び、TNF- $\alpha$ )、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、及び、IL-13)、及び  $\beta$ -NGF を同定した (Psychophysiology 2012)。国家試験受験者を対象としたサイトカインの変動を調べ、サイトカインを用いた慢性ストレスの評価方法の特許を取得した (特許第 4717962)。

(2) 新たな RNA マーカーの同定：健常大学生の慢性心理的ストレス時 (医師国家試験受験)

におけるグルココルチコイドレセプター (GR) の選択的スプライシングバリエントを解析し、慢性ストレス時では、デコイレセプターの考えられているGR-βアイソフォームが増加することを明らかにした (Stress 2011)。医学科4年生次のCBT試験ストレスモデルを用いて、末梢血のマイクロRNAのプロファイリングを行い、急性心理的ストレス特異的な血液中のマイクロRNAとしてmir144\*、mir144, mir16を初めて同定した (Neurosci Lett 2012)。3) 慢性ストレスモデルとして、医学科学生の医師国家試験受験者のストレス応答も解析し、慢性心理的ストレスに応答するマイクロRNAとして、7つのマイクロRNA(miR-16, miR-20b, miR-26b, miR-29a, miR-12, miR-144, miR-144\*)を同定した (論文投稿中)。

(3) 社会的要因の同定：民間病院勤務者192名 (男性：43名、女性：149名) を対象とした解析を行い、①主観的会階層尺度はSDSと負に相関すること、②個人収入が300万円未満の人は、状態不安・特性不安・うつ状態スコアが有意に高く社会階層尺度が低いこと、③高ストレス群で639個の遺伝子が有意に変化、細胞性免疫とヘルパーT細胞シグナル関連遺伝子の発現が低下することを明らかにした (論文作成中)。

(4) ストレス・精神疾患患者の遺伝子発現解析：岐阜県の民間病院職員129名のストレス検診を行い、22名の末梢血のうつ病患者様遺伝子発現パターンを同定した。さらに、自閉症者と自閉症児をもつ母親の末梢血の遺伝子発現解析を行った。血縁関係は無いにも関わらず、共通して発現が変化する遺伝子の同定にも成功した (PLoS One 2011)。さらに、マイクロRNAアレイ解析を進めている。自閉症関連遺伝子 (*SHANK*, *FMRI*, *MECP2*, *NEDD4L*) を中心に、自閉症フェノタイプ関連マイクロRNA-標的mRNAマイクロRNAを同定する。慢性疲労症候群に関しては、名古屋大学との共同研究で、CFS患者で有意に発現が低下しているマイクロRNA (miR-320c, miR-144, miR-1308, miR-326) を同定した。CFS患者で発現が変化している515遺伝子 (439遺伝子は発現亢進、76遺伝子は発現低下) の中から、Target Scanを用いて4種類のマイクロRNAの標的mRNAの検索を行うと、31遺伝子が標的の同定され、炎症に関与する遺伝子が多く含まれていた。他にリボゾームRNAの発現の亢進とニューログリン遺伝子の発現低下が認められた (論文作成中)。

(5) in vitroでのRNA研究：さらに、これらのヒトの研究と平行して、新たなストレス特異的RNAマーカーの探索も進めた。抗がん剤耐性

に関連するマイクロRNA (J. Gastroenterol 2012)、RNA結合タンパク質を介したストレス応答の研究 (Oncogene 2013, J. Gastroenterol.) などの研究成果も報告した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Kurokawa K, Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Yamagishi N, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. (2013). Downregulation of serine/arginine-rich splicing factor 3 induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. *Oncogene* (in press)  
doi:10.1038/onc.2013.86.
2. Yamagishi N, Teshima-Kondo S, Masuda K, Nishida K, Kuwano Y, Dang DT, Dang LH, Nikawa T, Rokutan K. (2013) Chronic inhibition of tumor cell-derived VEGF enhances the malignant phenotype of colorectal cancer cells. *BMC Cancer* 13:229.  
doi:10.1186/1471-2407-13-229.
3. Kajita K, Kuwano Y, Kitamura N, Satake Y, Nishida K, Kurokawa K, Akaike Y, Honda M, Masuda K, Rokutan K. (2013). Ets1 and heat shock factor 1 regulate transcription of the Transformer 2beta gene in human colon cancer cells. *J Gastroenterol*. (in press)  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00535-012-0745-2>
4. Komatsu M, Yoshimaru T, Matsuo T, Kiyotani K, Miyoshi Y, Tanahashi T, Rokutan K, Yamaguchi R, Saito A, Imoto S, Miyano S, Nakamura Y, Sasa M, Shimada M, Katagiri T. (2013). Molecular features of triple negative breast cancer cells by genome-wide gene expression profiling analysis. *International Journal of Oncology* 42: 478-506.  
doi:10.3892/ijo.2012.1744.
5. Toda M, Kawai T, Takeo K, Rokutan K, Morimoto K (2013). Associations between chronotype and salivary endocrinological stress markers. *Endocrine research* 38: 1-7.  
doi:10.3109/07435800.2012.683225.
6. Kamezaki Y, Katsuura S, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K (2012). Circulating cytokine signatures in healthy medical students exposed to academic examination stress. *Psychophysiology* 49: 991-997.  
doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01371.x.
7. Katsuura S, Kuwano Y, Yamagishi N,

Kurokawa K, Kajita K, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. (2012). MicroRNAs miR-144/144\* and miR-16 in peripheral blood are potential biomarkers for naturalistic stress in healthy Japanese medical students. *Neurosci Lett* 516: 79-84. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.062.

8. Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. (2012). Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. *J Gastroenterol* 47: 883-895. doi: 10.1007/s00535-012-0547-6.

9. Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Rokutan K. (2012). General RBP expression in human tissues as a function of age. *Ageing research reviews* 11: 423-431. doi:10.1016/j.arr.2012.01.005.

10. Katsuura S, Kamezaki Y, Yamagishi N, Kuwano Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Kawai T, Arisawa K, Rokutan K. (2011) Circulating vascular endothelial growth factor is independently and negatively associated with trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students. *Int J Psychophysiol*. 81(1):38-43. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.04.004.

11. Kurokawa K, Tanahashi T, Murata A, Akaike Y, Katsuura S, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Kawai T, Rokutan K. (2011) Effects of chronic academic stress on mental state and expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in healthy Japanese medical students. *Stress*, 14(4):431-438. doi:10.3109/10253890.2011.555930.

12. Kuwano Y, Kamio Y, Kawai T, Katsuura S, Inada N, Takaki A, Rokutan K. (2011) Autism-Associated Gene Expression in Peripheral Leucocytes Commonly Observed between Subjects with Autism and Healthy Women Having Autistic Children, *PLoS One* 6, e24723. doi: 10.1371/journal.pone.0024723.

13. Kurokawa K, Tanahashi T, Murata A, Akaike Y, Katsuura S, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Kawai T, Rokutan K. (2011) Effects of chronic academic stress on mental state and expression of glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in healthy Japanese medical students, *Stress* 14, 431-438. doi: 10.3109/10253890.2011.555930.

14. Katsuura S, Kamezaki Y, Yamagishi N, Kuwano Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Kawai T, Arisawa K, Rokutan K. (2011)

Circulating vascular endothelial growth factor is independently and negatively associated with trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students, *Int J Psychophysiol* 81, 38-43. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.04.004.

15. Akaike Y, Kurokawa K, Kajita K, Kuwano Y, Masuda K, Nishida K, Wan Kang S, Tanahashi T, Rokutan K. (2011) Skipping of an alternative intron in the srsf1 3' untranslated region increases transcript stability, *J Med Invest* 58, 180-187. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/58/3,4/58\\_3,4\\_180/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jmi/58/3,4/58_3,4_180/_article)

16. Yamamoto Y, Tanahashi T, Katsuura S, Kurokawa K, Nishida K, Kuwano Y, Kawai T, Teshima-Kondo S, Chikahisa S, Tsuruo Y, Sei H, Rokutan K. (2010) Interleukin-18 deficiency reduces neuropeptide gene expressions in the mouse amygdala related with behavioral change, *J Neuroimmunol* 229,129-139. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.024.

17. Kurokawa K, Kuwano Y, Tominaga K, Kawai T, Katsuura S, Yamagishi N, Satake Y, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. (2010) Brief naturalistic stress induces an alternative splice variant of SMG-1 lacking exon 63 in peripheral leukocytes, *Neurosci Lett* 484, 128-132. doi: 10.1016/j.neulet.2010.08.031.

18. Katsuura S, Kamezaki Y, Tominaga K, Masuda K, Nishida K, Yamamoto Y, Takeo K, Yamagishi N, Tanahashi T, Kawai T, Rokutan K. (2010) High-throughput screening of brief naturalistic stress-responsive cytokines in university students taking examinations, *Int J Psychophysiol* 77, 135-140. doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.05.004.

〔学会発表〕（計 19 件）

#### 招待講演

1. 桑野由紀, 遺伝子発現からみたストレス脆弱性, シンポジウム講演 第 27 回日本ストレス学会学術総会、2011 年 11 月 20 日、東京国際交流館（東京都）
2. 六反一仁、桑野由紀、神尾陽子. 自閉症スペクトラム成人と自閉症児の母親に共通する末梢白血球の遺伝子発現の特徴、第 107 回日本精神神経学会学術総会 シンポジウム：精神医学における発達障害再考：自動機から成人期へのさまざまな発達軌跡、2011 年 10 月 27 日、ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都）
3. 六反一仁, 遺伝子発現解析からみた慢性疲労症候群の病態 第 7 回日本疲労学会総会・学術集会 特別講演、2011 年 5 月 21 日、

名古屋大学 (名古屋市)

4. 六反一仁. ストレスバイオロジー研究の現状、第 13 回精神神経内分泌免疫学研究会 特別講演、2011 年 1 月 8 日、徳島大学 (徳島市)
5. 六反一仁. 環境と遺伝子の研究から社会ニーズに応えるストレスマーカーを探る、ヒューマンストレス産業技術研究会第 20 回記念フォーラム「ストレス診断と計測評価」招待講演、2010 年 11 月 12 日、産業技術総合研究所関西センター (大阪市)
6. 六反一仁. ストレスマーカーの現状、第 26 回日本ストレス学会学術総会 教育講演、2010 年 11 月 6 日、九州大学 (福岡市)
7. 六反一仁. 心と遺伝子を探るストレスゲノミクス研究 2010 日本歯周病学会秋期学術大会 (第 53 回) 特別講演、2010 年 9 月 19 日、サンポート高松 (高松市)
8. 六反一仁. 末梢血遺伝子発現プロファイリングの脳科学・パーソナリティ研究への応用—その可能性と実際—、2010 アジレントゲノミクスフォーラム 招待講演、2010 年 6 月 11 日、国際ファッションセンター (東京都)

#### 国際・国外学会での発表

9. Masuda K, Yamagishi N, Kurokawa K, Satake Y, Kajita K, Akaike Y, Honda M, Nishida K, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K. Hu antigen R (huR) functions as an alternative pre-mRNA splicing enhancer of transformer 2-beta (Tra2beta) on exon definition under oxidative stress. Cell Symposia Regulatory RNAs, Wyndham Chicago (Chicago, IL, USA), 2011 年 10 月 11 日
10. Kuwano Y, Kajita K, Satake Y, Kurokawa K, Yamagishi N, Akaike Y, Honda M, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. Transformer-2beta regulates apoptosis through post-transcriptional regulation of bcl-2. Cell Symposia Regulatory RNAs, Wyndham Chicago (Chicago, IL, USA), 2011 年 10 月 11 日
11. Yamagishi N, Teshima-Kondo S, Masuda K, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K. Identification of a novel tumor promoting non-coding RNA encoded in the Vegf gene. Cell Symposia:Regulatory RNAs, Wyndham Chicago (Chicago, IL, USA), 2011 年 10 月 10-12 日
12. Kurokawa K, Akaike Y, Kajita K, Yamagishi N, Satake Y, Honda M, Nishida K, Kuwano Y, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. Serine/arginine-rich splicing factor 3 (SRSF3) regulates G1/S checkpoint and p53-dependent apoptosis. 3rd EMBO Meeting 2011, Austria Center Vienna (Vienna, Austria), 2011 年 9 月 11 日.
13. Kajita K, Kuwano Y, Masuda K, Yamagishi N, Kurokawa K, Satake Y, Akaike Y, Honda M,

- Tanahashi T, Rokutan K. Premature stop codon-containing tra2beta4 mRNA isoform regulates cellular senescence. 3rd EMBO Meeting 2011, Austria Center Vienna (Vienna, Austria), 2011 年 9 月 11 日
14. Honda M, Katsuura S, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Satake Y, Kajita K, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. High-throughput screening of immunomodulators identifies VEGF as a potential biomarker for trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students. The International Conference on Social Stratification and Health 2011. Tetsumon Memorial Hall Tokyo University (東京都), 2011 年 8 月 6 日
15. Kuwano Y, Kurokawa K, Katsuura S, Yamagishi N, Satake Y, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. Alternative splice variants of SMG-1 as a potential marker for brief naturalistic stressors in peripheral leukocytes. The 7<sup>th</sup> World Congress on Stress, Gorlaeus Laboratoria (Leiden, Netherlands), 2010 年 8 月 25-27 日
16. Katsuura S, Kamezaki Y, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Satake Y, Tanahashi T, Rokutan K. High-throughput screening of brief naturalistic stress-responsive cytokines in Japanese university students taking examinations. The 7<sup>th</sup> World Congress on Stress, Gorlaeus Laboratoria (Leiden, Netherlands), 2010 年 8 月 25-27 日
17. Katsuura S, Kamezaki Y, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. High-throughput screening of immunomodulators identifies VEGF as a potential biomarker for trait anxiety and depressive mood in healthy Japanese university students. The 7<sup>th</sup> World Congress on Stress, Gorlaeus Laboratoria (Leiden, Netherlands), 2010 年 8 月 25-27 日
18. Kuwano Y, Satake Y, Nishida K, Masuda K, Kurokawa K, Teshima-kondo S, Tanahashi T, Rokutan K. The mechanism of *transformer 2-beta* gene expression in response to oxidative stress in human colon epithelial cells. Digestive Disease Week 2010. New Orleans Convention Center (New Orleans, LA, USA), 2010 年 5 月 1-5 日
19. Kurokawa K, Tanahashi T, Iima T, Yamamoto Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Teshima-Kondo S, Fukushima M, Rokutan K. microRNAs regulate 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells. Digestive Disease Week 2010. New Orleans Convention Center (New Orleans, LA, USA), 2010 年 5 月 1-5 日

[産業財産権]

○出願状況（計2件）

名称：慢性ストレスの評価方法  
発明者：六反一仁、河合智子、亀崎佳子  
権利者：片倉工業株式会社、徳島大学  
種類：特許権  
番号：特願 2010-533154  
取得年月日：平成 22 年 8 月 19 日  
国内外の別：国際

名称：うつ病の診断のためのデータの提供方法  
発明者：六反一仁、亀崎佳子、納屋伸一、比嘉友紀子、菅井睦美、池田真弘、保坂由美子、樋口景子、神里茉衣  
権利者：片倉工業株式会社、徳島大学  
種類：特許権  
番号：PCT/JP2011/053836  
出願年月日：平成 23 年 2 月 22 日  
国内外の別：国際

○取得状況（計1件）

名称：慢性ストレスの評価方法  
発明者：六反一仁、河合智子、亀崎佳子  
権利者：片倉工業株式会社、徳島大学  
種類：特許権  
番号：特許第 4717962  
取得年月日：平成 23 年 4 月 8 日  
国内外の別：国際

〔その他〕

ホームページ

<http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/sutoresu/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

六反 一仁 (ROKUTAN KAZUHITO)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・  
教授  
研究者番号：10230898

(2) 研究分担者

桑野 由紀 (KUWANO YUKI)  
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・  
助教  
研究者番号：00563454

(3) 連携研究者

( )  
研究者番号