

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460637

研究課題名(和文) 幼齢期ストレスによる精神発達障害のメカニズム解明と新規薬物治療戦略

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiological mechanism of neurodevelopmental disorder by the early postnatal stress and its novel pharmacotherapeutic strategy

研究代表者

山口 拓 (YAMAGUCHI, Taku)

長崎国際大学・薬学部・准教授

研究者番号：80325563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、幼若期薬理学ストレス負荷ラットにおける発達障害の動物モデルとしての妥当性を追究し、その病態生理学的な発現機構の解明および新規薬物治療の探索を目的とした。幼若期に薬理学ストレスとして投与したストレスホルモンのACTHは、発達期には影響が無く、成熟期以降に認知機能障害、不安様および抑うつ様行動を発現させ、副腎肥大および縫線核に存在する5-HT/GABA含有細胞を減少させた。したがって、ACTHによる幼若期のHPA axisの過活性化は、成長後におけるストレス曝露時の神経内分泌応答異常および縫線核に存在する5-HT/GABA含有細胞群の機能低下によって精神異常行動を発現すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed at elucidating the pathophysiological mechanisms and establishing its preclinical drug evaluation for novel pharmacotherapy in the neurodevelopmental disorder, by investigating the validity as an animal model in rats experienced with pharmacological stress (namely ACTH administration) during early postnatal period. The findings in this study suggest that the pharmacological stress during early postnatal period might produce the behavioral abnormalities such as cognitive impairments, anxiety-like and depressive-like behaviors in adulthood but not adolescent, with a critical developmental period. Those behavioral susceptibilities by pharmacological stress during early postnatal period after growth are possibly implicated in a dysregulation of the neuroendocrine system via hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis induced by adrenomegaly and dysfunction of the serotonergic/GABAergic neuronal systems in the raphe nuclei.

研究分野：神経精神薬理学・行動薬理学

キーワード：幼若期ストレス 神経発達障害 自閉症 抑うつ行動 幼児・児童虐待 HPA axis 薬物治療 行動薬理学

1. 研究開始当初の背景

(1) 過度なストレスの体験は、不安障害やうつ病などの精神疾患の病態や病因に深く関与している可能性が指摘されている。さらに、乳幼児期に重度の身体的虐待や育児放棄によるネグレクトを受けると、生育後に不安障害、うつ病、統合失調症、注意欠如多動性障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害と考えられる症状を呈するという精神医学的診断報告もなされている(Teicher MH, *Neurosci Biobehav Rev*, 2003)。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) 昨今の小児・思春期における精神疾患の増加ならびに感情をうまく制御できない「キレる子供」の増加が指摘されていること背景には、過去の幼児・児童虐待の増加があると考えられている。本研究は、このような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上で有用な情報を提供すると考えられる。さらに、生育歴としての幼児・児童期の虐待体験が成人になってから表面化した発達障害を背景とするうつ病、不安障害や統合失調症の発症との関連性も指摘されているが、直接的なエビデンスは未だ不明である。本研究はこれらの臨床における未解決の問題にも一石を投じることが可能になると期待される。

2. 研究の目的

(1) 乳児・幼児期の虐待体験が成長後にADHDや自閉症を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが報告されている(Sullivan PM et al, *Child Abuse Negl*, 2000)。一方、自閉症においては遺伝的要因についての研究が数多くなされているが、この遺伝的要因と並んで出生後の環境因子に影響される後天的要因が指摘されている(Volkma et al, *Lancet*, 2003)。これらのことから、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かった場合、成長後にADHDや自閉症を含む様々な発達障害を誘引する危険因子となることが考えられる。

(2) 以上を背景に本研究では、幼齢期に曝露したストレスが発達障害の後天的発症要因であるとの仮説に基づいて、脳機能発達の臨界期に相当する幼若期に薬理学的ストレスを負荷したラットにおける発達障害の動物モデルとしての妥当性を追究することによってその発現メカニズムの病態生理学的解明、ならびに薬物治療に向けての前臨床評価法の確立と新規薬物治療の探索を目指す。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

幼若期 ACTH 投与モデルラットの作製

幼若期 (3週齢) の Wistar 系雄性ラットに、ACTH の活性アナログである酢酸テトラコサチド(ACTH: 30あるいは100 μ g/rat/day) を5日間皮下投与した(ACTH群)。ACTH投与前、反復投与中、および投与初日から1週間毎にラットの体重を経時的に測定した。対照群として生理食塩水を同様に投与した(Saline群)。ラットは室温 22 \pm 2 $^{\circ}$ Cで12時間毎の明暗条件下 (19:00 - 7:00 に暗期)で飼育した。

(2) 血漿 corticosterone (CS) 濃度の測定

3週齢時の1日目と5日目にACTH投与の60分後、および6、10週齢時に尾静脈から採血し、血漿成分を分離した。採血はCSの日内変動を考慮してすべて16:00頃に行った。血漿サンプルは実験に供するまで-80 $^{\circ}$ Cに保管した。融解後、50倍希釈しCorticosterone EIA kit (Cayman Chemical Company)を用いて測定した。

(3) 行動学的検討

ACTH群と対照群について、発達期(6週齢)および成熟期(10~12週齢、20~25週齢)において以下の行動学的検討を行い、本モデルラットの行動特性を評価した。

① 自発的交替行動試験 (Y-maze 試験)

自発的交替行動を指標として、短期記憶を評価した。壁のある3本のarmが等角度に配置されたY字型装置を用いて、8分間自由に探索させた。各armへの進入回数(自発的交替行動量: total arm entries)、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た自発的交替行動率を算出し、短期記憶の指標として評価した。

② Open Field 試験

移所行動量を指標として、新規環境における自発運動量を評価した。縦横90cm、高さ40cmからなる四方形の装置の中央にラットを置き、30分間の探索行動を記録した。縦横10cm毎に区切られたマス目をラットが横切った回数(crossings: 移所行動量)を計測し、自発運動量として評価した。

③ 高架式十字迷路 (EPM) 試験

実験装置は、側面に高さ50cmの壁があるenclosed armと、壁のないopen armが十字に交差した装置で、各arm(幅10cm、長さ50cm)は床から50cmの高さに位置する。各armへの総進入回数(total arm entries)、およびopen armでの滞在時間(open arm spent time)を10分間測定した。

④ 文脈的恐怖条件付け(CFC)試験

ラットを電撃ショック箱に入れて5分間探索させた後、電撃ショック(0.5mA、2秒間)を30秒毎に5回負荷し、ショック負荷後から5分間の行動を観察した。ショック負荷24時間後に、ラットを電撃ショック箱に再曝露(re-exposure)し、すくみ行動(freezing)の有無を5秒毎に15分間観察し、発現率(%)

として評価した。呼吸運動以外の体動を示さない状態を **freezing** とした。

⑤新奇環境摂食抑制試験

各ラットは試験開始 24 時間前から摂食制限を行った。10lux の暗条件下、沓紙(直径 5.5cm)の上に 2 個の固形飼料(餌ペレット)を置き、四方形のオープンフィールド装置(90×90×h40cm)中央に配置した。試験開始直後、ラットは新奇環境であるオープンフィールド装置の角に置かれ、ラットが中央に置いた沓紙に到達するまでの潜時(sec)および餌ペレットを食べ始めるまでの潜時(sec)を計測した(最大 15 分)。

⑥スクロース嗜好試験

各ラットは試験開始までに 1%スクロース水溶液に対する馴化を行った。試験開始前日、各々のラットを個別飼育すると同時に絶水状態にした。試験開始前の準備として同じ容量の給水瓶を 2 本用意し、1 つは水道水、他方には 1%スクロース水溶液を入れ、給水瓶を含めた重量を測定した後に各ケージに設置した(図 1)。絶水 24 時間後から水道水あるいはスクロース水溶液の飲水量を 2 日間測定した。1 日目と 2 日目のそれぞれの飲水量の合計を総飲水量(g)とした。また、スクロース水溶液に対する嗜好性(%)として[スクロース水溶液消費量 x100/総飲水量]を算出した。



図 1
スクロース嗜好試験
(飲水中の様子)
(左ボトル: 水、
右ボトル: 1%スクロース水溶液)

⑦Splash 試験

ラットの頸部背側に 10%スクロース水溶液を霧吹きスプレーにて 3 回噴霧し、その直後に測定ゲージに入れて行動変容を 5 分間の測定を行い、同時にビデオカメラにて撮影・録画を行った(図 2)。録画した動画についてイベントカウンター(EventRec®)を用いてグルーミング行動の積算継続時間および発現回数を測定した。



図 2
Splash 試験における
グルーミング行動の
撮影風景

⑧聴性プレパルス抑制試験

はじめにラットを聴性驚愕反応測定装置に入れ、装置ホルダーに 10 分間の馴化を行った。馴化後直ちに音刺激が曝露され、プレパルスを 80dB、モノパルスを 118dB とし、それぞれ単独刺激、プレパルス負荷直後のモノパルス刺激、無刺激負荷(バックグラウンド)、計 4 種類の音刺激負荷をランダムに組み

合わせ計 60 回の施行を行った。100 ミリ秒間の驚愕反応(Startle amplitude)を計測し、プレパルス後のモノパルス刺激による驚愕反応の抑制効果(Prepulse inhibition: PPI)は、次の計算式で算出した。

$PPI(\%) = 100 - (\text{プレパルス+モノパルス提示時の驚愕反応}) / (\text{モノパルス単独提示時の驚愕反応}) \times 100$

⑨超音波鳴啼(USV)の測定

USV 測定装置には SONO TRACK™ (METRIS 社、オランダ)を使用した(図 3 A)。USV 測定・解析ソフトが入ったコンピュータ(PC)と超音波集録用高性能マイク(図 3 C)を接続し、ラットが発声する USV を防音箱内で測定した(図 3 B)。基礎検討として計測直前まで母獣と同じケージに収容した 0 週齢あるいは 1 週齢の仔ラットを、母子分離によって発声するとされる USV を測定した。仔ラットの成長に与える影響(母子分離ストレス)を考慮して、測定時間は 3 分間とした。

測定されたデータ化した集積音声は、PC 内の専用ソフトによってフーリエ変換された音圧(パワースペクトラム)および周波数領域(ソノグラム)の表示により USV の発声回数を目視にて解析する方法、および解析ソフトによって自動解析される Automatic mode を実施した。

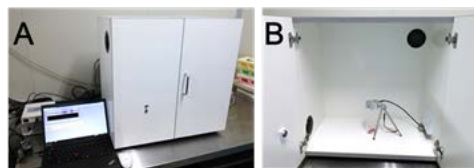


図 3
USV 測定装置システム
と防音箱
A. USV 測定装置システム
B. 防音箱内の様子
C. 超音波集録用高性能マイクと測定
ビーカー内の仔ラット

(4) 免疫組織化学的検討

本検討では 10 週齢時のみ実施した。行動学的検討終了後のラットを 4 % パラホルムアルデヒドによって灌流固定し、脳を摘出した。スクロース置換後、凍結切片(厚さ 30μm)を作製した。脳スライス切片は 10 % Goat 正常血清で Blocking した。

①縫線核における 5-HT および GABA 神経細胞数の測定

一次抗体は rabbit 抗 5-HT 抗体、GABA 神経系のマーカーとして mouse 抗 parvalbumin (PA) 抗体を用いて二重染色を行った。染色の後に、背側縫線核 (dorsal raphe nucleus: DRN) および正中縫線核 (median raphe nucleus: MRN) における 5-HT あるいは PA 含有細胞数を計測した。

②5-HT 神経の投射部位におけるセロトニントランスポーター(SERT)発現量の測定

一次抗体は guinea-pig 抗 SERT 抗体を用いて染色を行った。染色の後に前頭前野、扁桃核、線条体、海馬のそれぞれの部位におい

て、画像処理による自動解析システム(Scion Image)を用いて定量した。

(5) 副腎の湿重量測定

脳摘出と同時に副腎を摘出して、その湿重量を測定した。

4. 研究成果

(1) 幼若期 ACTH 投与が体重増加に及ぼす影響

ACTH 群は対照群に比べて反復投与中および直後に体重増加が有意に抑制された。しかし、投与終了後、6 週齢以降には対照群と同様の体重増加を示し、成長に伴って体重減少は回復した。

(2) ACTH 投与による血漿 CS 濃度の経時的変化

3 週齢時における ACTH100 μ g 単回投与は血漿中 CS 濃度を有意に増加させた。その後、ACTH 反復投与 5 日目では投与初日と比較して約 1.8 倍まで上昇した。この幼若期 ACTH100 μ g 群の CS 濃度はその後、6 週齢時には対照群と比較して増加傾向が認められたが 10 週齢時では両群間の差は消失した。

(3) 幼若期 ACTH 投与が成長後の行動に及ぼす影響

① Y-maze 試験

自発的交替行動量は、6 週齢では ACTH 100 μ g 群において減少が認められたが、10 週齢では ACTH 群と対照群との間に差はなかった。一方、自発的交替行動率は 6 週齢では差がなく、10 週齢の ACTH 群において有意な減少が認められた。

② Open Field 試験

総運動量を比較すると、6 週齢および 10 週齢いずれも ACTH 30 μ g 群では対照群と比較して変化がなかったが、ACTH 100 μ g 群では有意に減少した。しかし、時間推移を比較すると、測定開始直後は運動量が多く、時間の経過に伴い運動量は減少するという行動パターンはいずれも同様であった。

③ EPM 試験

ACTH 群の open arm への滞在時間は、6 週齢では対照群との間に差はなかったが、10 週齢では ACTH 100 μ g 群において有意に抑制された。このとき、迷路上での自発運動の指標となる total arm entries は 6 週齢および 10 週齢いずれも両群の間に差はなかった。

④ CFC 試験

CFC 試験における 15 分間の再曝露時の freezing 発現率は、ACTH 群と対照群との間に有意な差はなかった。

⑤ 新奇環境摂食抑制試験

6 週齢では測定したすべての項目について Saline 群と ACTH 群との間に有意な差はなかった。しかしながら 10 週齢において、ACTH 群は、試験後のホームケージにおける摂食開始までの潜時が Saline 群と比較して有意に増加した。また、新奇環境下での摂食開始までの潜時および 5 分間の摂食量に有意

な差はなかった。

⑥ スクロース嗜好試験

ACTH 群は、Saline 群と比較して 6 週齢および 10 週齢のいずれも 48 時間の総飲水量に差はなかった。しかしながら、スクロース溶液の飲水量は 6 週齢では対照群との間に差はなかったが、10 週齢では有意に減少していた。また、この ACTH 群のスクロース溶液の飲水量低下は、20 週齢まで持続していた。

⑦ Splash 試験

10 週齢の Saline 群と ACTH 群において、それぞれ測定ゲージに入れたのみの無処置群の場合は、グルーミング行動の発現は非常に短く、群間にも差はなかった。しかしながら、スクロース溶液を噴霧した場合、グルーミング行動は Saline 群では著明に増加したが、ACTH 群では有意に抑制された。また、この ACTH 群のスクロース誘発グルーミング行動の低下は、20 週齢まで持続していた。

⑧ 聴性プレパルス抑制試験

聴性プレパルス抑制試験において、PPI 反応およびモノパルス単独刺激による驚愕反応は、いずれにおいても ACTH 群と Saline 群との間に差はなかった。

(4) 副腎湿重量の比較

10 週齢時に摘出した副腎の湿重量を測定したところ、対照群 28.5 \pm 2.4 μ g に対し、ACTH 群では 36.6 \pm 2.3 μ g であった(P<0.05)。すなわち ACTH 群の副腎は有意に肥大していることが認められた。

(5) 幼若期 ACTH 投与が成長後の運動量および認知行動に及ぼす影響

これまでストレスを実験的に負荷する場合には、身体的な侵襲を伴う電撃ショックや拘束ストレスなどが用いられてきた。また、幼若期にストレスを負荷して成長後の生体変化を追究する実験では、母子分離ストレスによる報告がほとんどである。しかしながら、いずれの方法も負荷するストレス強度の定量性および実験条件設定に困難を要する。これらの理由から、本研究ではストレス負荷時に変動する生体内物質の一つであるストレスホルモン ACTH を薬理的に処置し、ストレス負荷を模倣する方法を採用した。この処置法では、ストレス強度は ACTH の投与量に依存すると考えられるため定量性を期待でき、実験操作的にも皮下投与するのみで十分な薬効発現が期待され、簡便である。

本研究では、ACTH によって HPA axis を活性化した直接的な証明ではないが、10 週齢以降のラットの副腎の湿重量を測定したところ、副腎の肥大が観察された。さらに、ACTH の反復投与処置中からおよそ 6 週齢まで、対照群と比較して有意な体重減少が認められた。これまでの知見と本研究結果を考え合わせると、ACTH の反復投与は HPA axis へ確実に作用していたことが考えられる。このように作製された「幼若期薬理的ストレ

ス負荷ラット」の行動学的検討の結果、10週齢における ACTH 群に Y-maze 試験での自発的交替行動率の低下という時期特異的な行動異常が認められた。

(6) 幼若期 ACTH 投与が情動行動に及ぼす影響

ACTH 群の 10 週齢における open arm 滞在時間の有意な抑制は、幼若期の ACTH 反復投与により生得的・潜在的な不安水準が上昇していたことを示唆している。EPM 試験が生得的・潜在的な不安水準を評価するのに対し、CFC 試験は条件付けられた学習の要素を含む不安水準を評価する試験系である。ACTH 群と対照群では freezing 発現率において差はなかった。すなわち、成熟期における環境や痛みなどの記憶を背景とした不安水準は、幼若期の ACTH 反復投与の影響を受けていないということを示している。以上の行動学的検討から、幼若期の ACTH 反復投与により、EPM 試験において生得的な不安水準の上昇、すなわち不安様行動が成熟期（10 週齢）にのみ観察された。

(7) 幼若期 ACTH 投与が抑うつ行動に及ぼす影響

スクロース嗜好試験において、ACTH 群はスクロース溶液に対する嗜好性が有意に低下していた。このスクロース溶液に対する嗜好性の低下は、うつ病モデル動物における抑うつ様行動を反映する行動変化として考えられており (Suo L et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)、本モデル動物においても同様に抑うつ様行動が 10 週齢時以降に認められた。また、新奇環境摂食抑制試験においても、新奇環境ストレス条件下にのみ摂食抑制効果の増強が、特に 10 週齢時の時期特異的に認められた。新奇環境ストレス条件下における摂食抑制効果の増強は、不安様行動あるいは抑うつ様行動を反映していると考えられており (Suo L et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)、スクロース嗜好試験の結果と考え合わせると、幼若期薬理学的ストレス負荷ラットは成長後に抑うつ様行動を発現すると推察される。また、EPM 試験にて認められた不安様行動の結果も支持するものである。

げっ歯類のグルーミング行動は、衛生状態の維持、体温調節、社会的コミュニケーションの一環、興奮・脱興奮状態の意味を持つと考えられている (Kalueff AV et al., *Nat Rev Neurosci*, 2016)。Splash 試験において、スクロース溶液噴霧誘発グルーミング行動の発現は、有意に抑制された。上記の新奇環境抑制試験およびスクロース嗜好試験を用いた行動実験の実験結果を考え合わせると、Splash 試験による解析から得られた幼若期薬理学的ストレス負荷ラットのスクロース溶液噴霧誘発グルーミング行動の発現低下は、抑うつ様行動を反映する行動変化の 1 つとして考えられる。

(8) ラットを用いた USV の測定

仔ラットが発声する USV の音圧は約 40 kHz、発声持続時間は約 100 ms であった (図 4)。また、目視による解析から 1 週齢の仔ラットは、0 週齢よりも USV の発声回数が多く、週齢間で有意な差が認められた。生後間もない仔ラットを母獣から引き離すと、分離直後に仔ラットから母仔間コミュニケーションとして超音波領域に啼鳴反応が誘発される (Shair HN, *Behav Brain Res.*, 2007)。この母子分離誘発による USV は、本システムでも検出可能で、その妥当性が得られた。

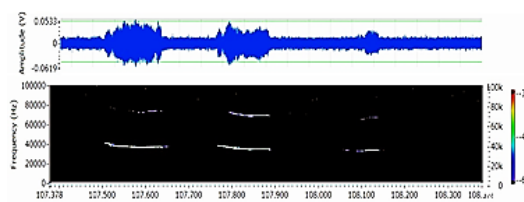


図 4 USV 測定データの一例 (1 週齢の仔ラット)
上段：パワースペクトラム (集積音声の音圧)
下段：ソノグラム (集積音の周波数帯域)

(9) 成長後の脳神経細胞に及ぼす幼若期 ACTH 投与の影響

DRN および MRN における 5-HT および PA 含有細胞の発現数を示した。ACTH 群では対照群と比較して、DRN、MRN 共に、5-HT 含有細胞数に変化はなく、PA 含有細胞に有意な減少を認めた。また 5-HT/PA 共発現細胞数も DRN では有意に減少し MRN では減少傾向がみられた。さらに、5-HT 含有細胞数に対する 5-HT/PA 共発現細胞数の割合も有意に減少していた。

縫線核からの各投射部位における SERT の発現量を比較したところ、すべての脳部位において変化は認められなかった。

(10) 縫線核に存在する神経細胞に及ぼす幼若期 ACTH 投与の影響

ストレスに関連する脳部位の一つである縫線核における神経細胞の変化について検討を行った。縫線核には抗 5-HT 抗体および抗 PA 抗体の両方に免疫活性を示す細胞が存在する (Shikanai H et al., *J Neurosci*, 2012)。このことから本研究においても 5-HT/PA 共発現細胞に着目した。Konno らは幼若期に電撃フットショックを負荷したラットで成長後の 5-HT 含有細胞数が減少することを明らかとしたが (Konno K, et al., *Brain Res.*, 2007)、本研究では 5-HT 含有細胞数に著明な変化はみられなかった。しかしながら、PA 含有細胞数の減少と DRN では特に 5-HT/PA 共発現細胞数の有意な減少が確認された。また、縫線核からの 5-HT 神経系の投射先である全ての脳部位において SERT の発現量に変化がなかったことは、縫線核での 5-HT 含有細胞数に著明な変化がなかったことを支持する結果といえる。

(11) 幼若期ストレスが成長後の精神活動に及ぼす影響

本研究における「幼若期 ACTH 反復投与」は、ヒトにおける「幼児・児童虐待による過度で持続的なストレス」と解釈することが可能であり、さらに幼若期 ACTH 群が示す様々な行動異常は、発達障害を初めとする精神疾患の病態を反映していると推察される。今後、幼若期における過剰なストレス曝露によって誘発された成長後の行動異常が発症するに至るまでの形成過程機序および薬理的・薬物治療学的妥当性について、詳細な検証が必要であると考えられる。

(12) 幼若期薬理学ストレス負荷ラットの発達障害モデル動物としての可能性

ACTH 群の成熟期では、様々な行動解析によって、認知機能障害、不安様行動、抑うつ様行動を発現していることが示唆された。いずれの場合も発達期では変化がなかったことから、幼若期の ACTH による HPA axis の過活性化は、成長後に認知・情動行動障害を発現すること、またその行動異常の発現には時期特異性（感受性期）が存在することが明らかとなった。また、この幼若期ストレスは、成長後におけるストレス曝露時の神経内分泌応答の異常および縫線核内 5-HT 神経系および GABA 神経系の異常性を誘発することが明らかとなった。幼若期薬理学ストレス負荷ラットは発達障害モデルとしてさらなる検証が必要であるが、本研究結果から幼齢期に曝露された過度で持続的なストレスと発達障害が関連する不安障害やうつ病などの精神疾患との密接な関連性についての一見出すことができた。

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 3 件)

- (1) Kumamoto H., Yamaguchi T., Konno K., Izumi T, Yoshida T, Ohmura Y, Yoshioka M.: Repeated fluvoxamine treatment recovers early postnatal stress-induced hypersociability-like behavior in adult rats. *J. Pharmacol Sci.*, 査読有、in press (2017)
- (2) 山本経之、山口 拓 : うつ病モデル動物を用いての抗うつ薬、特に SSRI の行動薬理学的特性、臨床精神薬理、18(2)、145-155 (2015)
- (3) Tsutsui-Kimura I., Ohmura Y., Izumi T., Matsushima T., Amita H., Yamaguchi T., Yoshida T, Yoshioka M.: Neuronal codes for the inhibitory control of impulsive actions in the rat infralimbic cortex. *Behav Brain Res.*, 査読有、296:361-372 (2016)
DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.025

[学会発表] (総計 27 件)

以下、主要な発表

- (1) 山口 拓、松元秀憲、前田ふみ、福森 良、山本経之 : 幼若期薬理学的ストレスによる成長後の抑うつ様行動、第 90 回日本薬理学会年会「長崎ブリックホール(長崎・長崎)」(3.15-17,2017)
- (2) 山口 拓、福森 良、吉岡充弘、山本経之 : 幼若期薬理学的ストレスによる成長後の不安様・抑うつ様行動、第 89 回日本薬理学会年会「パシフィコ横浜(神奈川・横浜)」(3.18-20,2016)
- (3) Yamaguchi T., Fukumori R., Yoshioka M., Yamamoto T : Anxiety-like and depressive-like behaviors in rats administered ACTH during early postnatal period., The 30th CINP World Congress, 「Seoul (Korea)」(7/3-5, 2016), *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 19 (Suppl. D), 49-50, 2016
- (4) 山口 拓、吉岡充弘、山本経之 : “幼若期ストレスによる成長後の行動変容”、シンポジウム「発達障害の課題解決に向けた基礎・臨床研究の連携」、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会「タワーホール船堀(東京・船堀)」(9.24-9.26, 2015)
- (5) 山口 拓、吉岡充弘、山本経之 : 幼若期薬理学的ストレス負荷ラットの行動特性、第 88 回日本薬理学会年会「名古屋国際会議場(愛知・名古屋)」(3.18-20, 2015)
- (6) 山口 拓、吉岡充弘、山本経之 : 幼若期 ACTH 反復投与ラットの行動学的特性、第 67 回日本薬理学会西南部会「産業医科大学(福岡・北九州)」(11.23, 2014)

[その他]

ホームページ等

[http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data\[id\]=250](http://www1.niu.ac.jp/about/teacher/detail.html?data[id]=250)

<http://www.niu.ac.jp/~pharm1/lab/pharmacology/pharmacology.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 拓 (YAMAGUCHI, Taku)
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

福森 良 (FUKUMORI, Ryo)
長崎国際大学・薬学部・助教
研究者番号 : 60713774

山本経之 (YAMAMOTO, Tsuneyuki)
長崎国際大学・薬学部・教授
研究者番号 : 20091332