

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	精神疾患の成因に関わる遺伝子X環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・薬学研究科・教授
氏名	橋本 均

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	122,000,000	122,000,000	0	122,000,000	122,000,000	0	0
間接経費	36,600,000	36,600,000	0	36,600,000	36,600,000	0	0
合計	158,600,000	158,600,000	0	158,600,000	158,600,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	875,121	25,774,564	43,712,639	37,041,454	107,403,778
旅費	0	2,162,310	2,879,250	3,073,250	8,114,810
謝金・人件費等	0	50,000	0	0	50,000
その他	0	595,645	4,513,100	1,322,667	6,431,412
直接経費計	875,121	28,582,519	51,104,989	41,437,371	122,000,000
間接経費計	0	10,373,359	15,073,005	11,153,636	36,600,000
合計	875,121	38,955,878	66,177,994	52,591,007	158,600,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
ビデオトラックソフトウェア	ANY-maze	1	737,100	737,100	2011/2/28	大阪大学
CFXリアルタイム解析システムスタンドアロー	184-5096J3	1	4,987,500	4,987,500	2011/4/18	大阪大学
サーモ ローケータープラス(凍結保存システム)	CS509X21L	1	819,000	819,000	2011/5/30	大阪大学
微量生体試料分析システム	HTEC-500H	1	3,099,600	3,099,600	2011/7/19	大阪大学
ラット用ビームセンサー式自発運動量測定装置	バイオリサーチセンター(株)製 LE8811A	4	549,360	2,197,440	2012/8/27	大阪大学
安全キャビネット1385 Class II	Thermo 1355パッケージ	1	1,050,000	1,050,000	2013/1/29	大阪大学
共焦点レーザー顕微鏡システム	横河電機(株)製 CSU-W1-405-FN-Y1	1	24,538,500	24,538,500	2013/2/21	大阪大学
リニアスライサー	堂坂イーエム(株)製 MH-1	1	1,755,600	1,755,600	2013/6/24	大阪大学
顕微鏡用電動XYステージセット	株式会社ニコン製 TI-S-ER	1	2,205,000	2,205,000	2013/6/24	大阪大学
高精度位置決め自動ステージシステム	コムス(株)製 PA180S-200X50Z50W10	1	2,989,350	2,989,350	2013/7/31	大阪大学
Lonza Nucleofector 2b デバイス	AAB-1001	1	992,250	992,250	2013/10/22	大阪大学
Milli-Q Integral 3 S.Kit(JP)	独国メルカ社製 ハイオタイプ/60Lタンクキット,J1 STAND,サポートプラス	1	1,958,145	1,958,145	2013/11/20	大阪大学
Thermo安全キャビネット1385	1355パッケージ ClassII	1	1,039,500	1,039,500	2013/11/14	大阪大学
レーザーコンバイナシステム	横河電機(株)製 LDSYS-488/561-YHQSP31	1	6,279,000	6,279,000	2013/12/13	大阪大学
3D細胞核計測システム	ラックエンジニアリング(株)製 TRI/FCS-NUL64	1	8,053,500	8,053,500	2014/1/29	大阪大学

5. 研究成果の概要

多くの心の病気の分子メカニズムは未だ不明であるため、その一端の解明を目指して、ヒト症状を模倣する疾患モデルマウスの脳内変化を、詳細に解析するシステムを開発した。このシステムによって、全ての脳細胞の高解像度撮影、3次元イメージの再構築、細胞核の位置や形態の数値化が初めて実現した。これにより、病気の脳と正常な脳を、細胞レベルで定量的に比較することが可能になった。また、社会的相互作用障害等を示す疾患モデルを新たに作製するとともに、精神機能に重要なセロトニン神経に発現するmicro-RNA (miRNA)を同定し、局在等についても解析した。全脳細胞の解析システムは、種々の疾患モデル脳の形態、細胞の活動、遺伝子発現などを解析する上で有用であり、精神疾患のメカニズムを含む脳研究を飛躍的に進展させる可能性を持つものである。

課題番号

LS081

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	精神疾患の成因に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築
	Development of analysis system for gene-environment interactions in the etiology of psychiatric disorders
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	大阪大学・薬学研究科・教授
	Osaka University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	橋本 均
	Hitoshi Hashimoto

研究成果の概要

(和文) :

多くの心の病気の分子メカニズムは未だ不明であるため、その一端の解明を目指して、ヒト症状を模倣する疾患モデルマウスの脳内変化を、詳細に解析するシステムを開発した。このシステムによって、全ての脳細胞の高解像度撮影、3次元イメージの再構築、細胞核の位置や形態の数値化が初めて実現した。これにより、病気の脳と正常な脳を、細胞レベルで定量的に比較することが可能になった。また、社会的相互作用障害等を示す疾患モデルを新たに作製するとともに、精神機能に重要なセロトニン神経に発現する micro-RNA (miRNA) を同定し、局在等についても解析した。全脳細胞の解析システムは、種々の疾患モデル脳の形態、細胞の活動、遺伝子発現などを解析する上で有用であり、精神疾患のメカニズムを含む脳研究を飛躍的に進展させる可能性を持つものである。

(英文) :

Molecular mechanisms for mental disorders remain mostly elusive. In the present study, we aimed to develop an analyzing system to accurately detect structural changes of the brain in animal disease models which mimic human disease conditions. We have succeeded in whole-brain imaging with a spatial resolution enough to resolve individual cells, reconstruction of three-dimensional images, and

accurate assessment of localization and morphology of the cells to detect changes between normal and diseased brains. In addition, we have developed new animal models with impaired social interaction and identified micro-RNAs in neurons implicated in or susceptible to psychiatric disorders. The whole-brain imaging system together with existing and new research tools developed here are useful to address abnormalities in the brain including e.g. possible alterations in neuronal activation, morphology and gene expression, and thus are expected to provide valuable insights into the pathomechanisms underlying psychiatric disorders.

1. 執行金額 158,600,000 円

(うち、直接経費 122,000,000 円、 間接経費 36,600,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

統合失調症やうつ病などの心の病気は、非常に多くの病気に関わる遺伝因子と、ストレスなどの環境因子が複雑に絡み合って発症する可能性が考えられているが、詳細な分子メカニズムはまだほとんど分かっていない。そこでこの研究課題では、これらの病気と似た症状を示す遺伝子改変マウスなどを用いて、心の病気が起こるときの脳内の変化を調べ、これまで不明であった病気のメカニズムの一端を解明することを目的とし、以下の項目の達成を目指して研究を実施した。

(1) マウス全脳の形態計測のための顕微鏡システムの構築と3次元形態解析

(2) miRNAの局在解析に基づく精神疾患の分子機構の解析

(3) 脳細胞種に特異的な標識法ならびに遺伝子×環境相互作用に基づく精神疾患病態モデル動物に関する検討

4. 研究計画・方法

(1) マウス全脳の形態計測のための顕微鏡システムの構築と3次元形態解析

疾患のモデル動物として汎用されるマウスは比較的小型であるが、そのすべての脳領域について、細胞局在を正確に捉えることは技術的に非常に難しいのが現状である。そこで、本研究では、順次切断法を用い、実用的な時間内で全脳をイメージングする装置を開発し、3次元イメージを再構築した後、全脳細胞を定量的に形態計測する解析システムを構築した。

(2) miRNAの局在解析に基づく精神疾患の分子機構の解析

miRNAと呼ばれる非コード(蛋白質に翻訳されない)RNAは、多くの種類があり、種々の細胞に特異的に発現し、様々な生理機能の調節や疾患に関わることが明らかになってきている。しかし、既存の実験技術では、多くのmiRNAの脳細胞における局在解析が困難で

あった。そこで本研究では、検出方法の改変・最適化を試みた。また、精神疾患の病態メカニズムと治療薬の標的として重要であると考えられる、セロトニン神経細胞の *in vitro* 分化系を用いて、同細胞に発現する miRNA を同定し、それらの脳内局在を解析した。

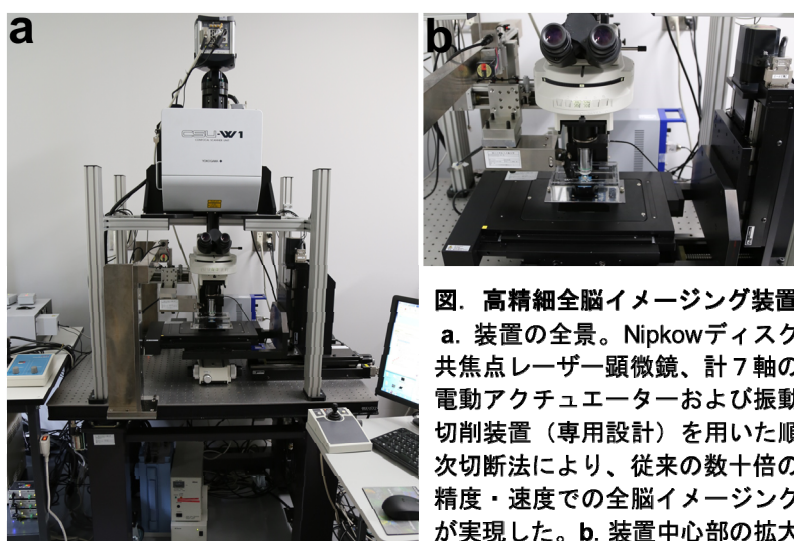
(3) 脳細胞種に特異的な標識法ならびに遺伝子×環境相互作用に基づく精神疾患病態モデル動物に関する検討

種々の脳細胞を特異的に検出するために、細胞種に特異的な遺伝子の発現調節配列によって、波長の異なる複数の蛍光蛋白質を発現する遺伝子を構築して、*in vivo* での評価を行った。また、ストレスなどの環境要因への反応性（受容または応答性）が異常である、新たな疾患モデルマウスを作製し、その脳内の神経細胞の活性化等についても解析した。

5. 研究成果・波及効果

(1) マウス全脳の形態計測のための顕微鏡システムの構築と3次元形態解析

高速の共焦点レーザー顕微鏡と振動切削装置を組み合わせた順次切断法を用い、全脳細胞をイメージングする装置を開発することにより、世界最高レベルの速度で、高精度（サブミクロンの空間解像度）の全脳3次元イメージの再構築ならびに個体間（例えば正常脳と病気脳）の細胞レベルの形態学的な比較解析が可能になった（下図）。



このシステムの構築は、工学系研究科との共同研究とともに、顕微鏡、高感度カメラ、アクチュエーター、リニアマイクロサイザー等の製作メーカーの協力により実現したものである。近年、脳組織の透明化法を併用したイメージングや、MRIの高解像度化が進んでいるが、最近の論文報告と比べて数十倍高い精度で脳組織の観察が行える。

一方、全脳のイメージデータの情報は極めて大きく、通常ライフサイエンス領域で汎用される画像解析ソフトでは取り扱えなかった。そこで、応用画像処理の共同研究者やソフトウェアの開発会社との共同により、2次元情報から3次元形態情報を再構築したのち、

個々の細胞の局在や形状等を数値化するとともに、個体間の差異を検出することも可能な解析方法を開発した。

(2) miRNA の局在解析に基づく精神疾患の分子機構の解析

miRNA 等の RNA 分子種の特異的検出に優れた、架橋型 DNA を用いた既存の in situ ハイブリダイゼーション法の各ステップを精査し、最適化を試みた。これによって、脳細胞での発現レベルの異なる miRNA 分子種の in situ イメージングが行えるようになり、限局した局在を示す興味深い miRNA などを見出した。

一方、精神機能の調節に重要な働きをもつセロトニン神経細胞を、胚性幹 (ES) 細胞から in vitro で分化させ FACS (フローサイトメーター・セルソーター) 装置を用いて純化したのち、次世代シーケンサーを用いて miRNA のプロファイリングを行った結果、セロトニン神経細胞に特異的に発現する miRNA を同定することができた。これらの miRNA 数種の脳内局在を、in situ ハイブリダイゼーションと免疫組織化学の同時検出法を用いて詳細に解析した結果、セロトニン神経の細胞体が存在する縫線核領域に、特異的に局在する miRNA が見いだされた。それらの中には、一部のセロトニン神経細胞に不均一に発現するものもあり、同細胞の異種性と miRNA による機能調節の可能性が示唆された。

(3) 脳細胞種に特異的な標識法ならびに遺伝子×環境相互作用に基づく精神疾患病態モデル動物に関する検討

脳は、神経細胞に加えグリア細胞など、多くの種類の細胞で構成される。そこで、代表的な構成細胞や重点的に解析すべき細胞をイメージングするために、以下の標識・検出法を開発した。

- ① 神経細胞とアストロサイト (グリア細胞) それぞれに、特異的に発現することが知られる遺伝子の発現調節配列によって、波長の異なる複数の蛍光蛋白質を発現する融合遺伝子を作製した。これを、ウイルスベクターを用いて遺伝子導入することにより、任意の疾患モデル脳において、両細胞を同時に、特異的に標識・検出することが可能になった。
- ② セロトニン神経細胞の分化に関わる転写因子の発現調節配列によって、蛍光蛋白質および分泌型ルシフェラーゼを発現する融合遺伝子を、ES 細胞にノックインすることにより、セロトニン神経細胞を特異的にライブ標識するとともに、その分化の過程を継続的にモニターすることが可能になった。
- ③ 細胞の核を標識する蛍光色素を、全脳のまま深部に浸透させることによって、全脳細胞の蛍光イメージングを行う方法も開発した。
- ④ 高速・高空間分解能のラマン散乱分光顕微イメージング法を用いた脳組織のイメージングに成功した (大阪大・工学研究科応用物理との共同研究)。この方法の最大の特徴は、細胞種や状態を生きたまま無標識で識別し、分類できることである。

一方、遺伝子と環境要因の相互作用を反映する表現型を示す疾患モデル動物の開発にも注力した。その結果、種々の精神障害に伴う症状と類似した行動異常を示す新たな動物モデルを数種類作製した。その一つとして、社会的相互作用や意欲の低下に関わる疾患モデルを見出し、その原因となる脳内の情報伝達系が、CRTH2/GPR44（プロスタグランジンD2のⅡ型受容体）を介することが明らかになった。さらに、この行動障害に関わると考えられる、脳領域の活性化部位を同定するとともに、治療への道筋も示すことができた。また、顕著な精神行動および神経学的な異常を示す、神経ペプチドPACAPの遺伝子欠損マウスは、豊かな飼育環境によって行動障害から回復すること、ストレスあるいは幻覚発現薬への反応が正常な動物と異なることなど、明確な遺伝子と環境要因の相互作用を示したことから、これらのメカニズムを行動学および組織化学的に解析した。

本研究課題における主要な成果は、以下の各点である。

- ・ 脳の全細胞を、細胞レベルの十分な空間解像度（サブミクロン）と、実用的な速さでイメージングすることに成功し、画像処理技術を用いて個々の細胞を識別したのち、3次元イメージを再構築するとともに、全脳細胞の直交座標データ（形状等、様々なパラメータも付随する）を算出することに成功した。
- ・ これによって、全脳細胞の、例えば個数や番地付けが可能になるとともに、複数の個体間の比較解析も可能になった。
- ・ セロトニン神経細胞に特異的に発現するmiRNAを同定し、これらを含め、種々の脳機能に重要と考えられるmiRNAの局在を、in situハイブリダイゼーション法を用いて解析した。
- ・ 構築した全脳形態計測システムを用いた疾患モデルの脳異常の解析を一層推進するため、汎用性が高い、種々の脳細胞標識法を開発した。さらに当初の予定を越えて、ラマン散乱分光顕微イメージング法を用いた観察も実施し、細胞種や状態を生きたまま無標識で識別・分類する方法論も導入した。
- ・ 遺伝子と環境因子の相互作用により、精神行動および神経学的な異常を示す新規の疾患モデルを見出すとともに、社会的相互作用の障害を含む種々の行動異常に伴う、脳の活性化部位、原因となるシグナル系、miRNA発現の変化等を検出し、ヒト疾患の治療法を提示することにも成功した。

以上の通り、本研究の主要目標である「精神疾患の成因に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築」を達成できたものとする。今後、この解析系を活用することにより、精神疾患の動物モデルを用いた基礎研究の推進が加速され、その成果に基づき、基礎―臨床橋渡し研究を進めることによって、有意義な脳神経機能研究とそれに基づく精神疾患の病態研究を展開できるものと考えている。

6. 研究発表等

雑誌論文 計 32 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 30 件</p> <p>Hazama K, Hayata-Takano A, Uetsuki K, Kasai A, Encho N, Shintani N, Nagayasu K, Hashimoto R, Reglodi D, Miyakawa T, Nakazawa T, Baba A, Hashimoto H. Increased behavioral and neuronal responses to a hallucinogenic drug in PACAP heterozygous mutant mice. <i>Plos One</i>. 2014;9(2): e89153:1-8.</p> <p>Haba R, Shintani N, Onaka Y, Kanoh T, Wang H, Takenaga R, Hayata A, Hirai H, Nagata K, Nakamura M, Kasai A, Hashimoto R, Nagayasu K, Nakazawa T, Hashimoto H, Baba A. Central CRTH2, a second prostaglandin D2 receptor, mediates emotional impairment in the lipopolysaccharide and tumor-induced sickness behavior model. <i>J Neurosci</i>. 2014;34(7):2514-23.</p> <p>Nemeth A, Szabadfi K, Fulop B, Reglodi D, Kiss P, Farkas J, Szalontai B, Gabriel R, Hashimoto H, Tamas A. Examination of calcium-binding protein expression in the inner ear of wild-type, heterozygous and homozygous pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)-knockout mice in kanamycin-induced ototoxicity. <i>Neurotox Res</i>. 2014;25(1):57-67.</p> <p>Toth ZE, Heinzlmann A, Hashimoto H, Koves K. Distribution of secretin receptors in the rat central nervous system: an in situ hybridization study. <i>J Mol Neurosci</i>. 2013;50(1):172-8.</p> <p>Tanida M, Hayata A, Shintani N, Yamamoto N, Kurata Y, Shibamoto T, Morgan DA, Rahmouni K, Hashimoto H. Central PACAP mediates the sympathetic effects of leptin in a tissue-specific manner. <i>Neuroscience</i>. 2013;238:297-304.</p> <p>Inoue H, Shintani N, Sakurai Y, Higashi S, Hayata-Takano A, Baba A, Hashimoto H. PACAP inhibits β-cell mass expansion in a mouse model of type II diabetes: persistent suppressive effects on islet density. <i>Front Endocrinol</i>. 2013;11(4):27:1-7.</p> <p>Botz B, Imreh A, Sandor K, Elekes K, Szolcsanyi J, Reglodi D, Quinn JP, Stewart J, Zimmer A, Hashimoto H, Helyes Z. Role of pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide and Tac1 gene derived tachykinins in sensory, motor and vascular functions under normal and neuropathic conditions. <i>Peptides</i>. 2013;43:105-12.</p> <p>Arata S, Nakamachi T, Onimaru H, Hashimoto H, Shioda S. Impaired response to hypoxia in the respiratory center is a major cause of neonatal death of the PACAP-knockout mouse. <i>Eur J Neurosci</i>. 2013;37(3):407-16.</p> <p>Ago Y, Yano K, Araki R, Hiramatsu N, Kita Y, Kawasaki T, Onoe H, Chaki S, Nakazato A, Hashimoto H, Baba A, Takuma K, Matsuda T. Metabotropic glutamate 2/3 receptor antagonists improve behavioral and prefrontal dopaminergic alterations in the chronic corticosterone-induced depression model in mice. <i>Neuropharmacology</i>. 2013;65:29-38.</p> <p>Ago Y, Hiramatsu N, Ishihama T, Hazama K, Hayata-Takano A, Shibasaki Y, Shintani N, Hashimoto H, Kawasaki T, Onoe H, Chaki S, Nakazato A, Baba A, Takuma K, Matsuda T. The selective metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist MGS0028 reverses psychomotor abnormalities and recognition memory deficits in mice lacking the pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. <i>Behav Pharmacol</i>. 2013;24(1):74-7.</p> <p>Tsuchikawa D, Nakamachi T, Tsuchida M, Wada Y, Hori M, Farkas J, Yoshikawa A, Kagami N, Imai N, Shintani N, Hashimoto H, Atsumi T, Shioda S. Neuroprotective effect of endogenous pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on spinal cord injury. <i>J Mol Neurosci</i>. 2012;48(3):508-17.</p> <p>Tamas A, Szabadfi K, Nemeth A, Fulop B, Kiss P, Atlasz T, Gabriel R, Hashimoto H, Baba A, Shintani N, Helyes Z, Reglodi D. Comparative examination of inner ear in wild type and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide</p>
----------------	--

	<p>(PACAP)-deficient mice. <i>Neurotox Res.</i> 2012;21(4):435-44.</p> <p>Tajiri M, Hayata-Takano A, Seiriki K, Ogata K, Hazama K, Shintani N, Baba A, Hashimoto H. Serotonin 5-HT(7) receptor blockade reverses behavioral abnormalities in PACAP-deficient mice and receptor activation promotes neurite extension in primary embryonic hippocampal neurons: therapeutic implications for psychiatric disorders. <i>J Mol Neurosci.</i> 2012;48(3):473-81.</p> <p>Szabadfi K, Atlasz T, Kiss P, Danyadi B, Tamas A, Helyes Z, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Toth G, Gabriel R, Reglodi D. Mice deficient in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) are more susceptible to retinal ischemic injury in vivo. <i>Neurotox Res.</i> 2012;21(1):41-8.</p> <p>Shimada T, Takai Y, Shinohara K, Yamasaki A, Tominaga-Yoshino K, Ogura A, Toi A, Asano K, Shintani N, Hayata-Takano A, Baba A, Hashimoto H. A simplified method to generate serotonergic neurons from mouse embryonic stem and induced pluripotent stem cells. <i>J Neurochem.</i> 2012;122(1):81-93.</p> <p>Sakurai Y, Inoue H, Shintani N, Arimori A, Hamagami K, Hayata-Takano A, Baba A, Hashimoto H. Compensatory recovery of blood glucose levels in KKA(y) mice fed a high-fat diet: insulin-sparing effects of PACAP overexpression in beta Cells. <i>J Mol Neurosci.</i> 2012;48(3):647-53.</p> <p>Reglodi D, Kiss P, Szabadfi K, Atlasz T, Gabriel R, Horvath G, Szakaly P, Sandor B, Lubics A, Laszlo E, Farkas J, Matkovits A, Brubel R, Hashimoto H, Ferencz A, Vincze A, Helyes Z, Welke L, Lakatos A, Tamas A. PACAP is an endogenous protective factor-insights from PACAP-deficient mice. <i>J Mol Neurosci.</i> 2012;48(3):482-92.</p> <p>Markovics A, Kormos V, Gaszner B, Lashgarara A, Szoke E, Sandor K, Szabadfi K, Tuka B, Tajti J, Szolcsanyi J, Pinter E, Hashimoto H, Kun J, Reglodi D, Helyes Z. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice. <i>Neurobiol Dis.</i> 2012;45(1):633-44.</p> <p>Kawasaki T, Marumo T, Shirakami K, Mori T, Doi H, Suzuki M, Watanabe Y, Chaki S, Nakazato A, Ago Y, Hashimoto H, Matsuda T, Baba A, Onoe H. Increase of 20-HETE synthase after brain ischemia in rats revealed by PET study with C-11-labeled 20-HETE synthase-specific inhibitor. <i>J Cereb Blood Flow Metab.</i> 2012;32(9):1737-46.</p> <p>Heinzlmann A, Kiss G, Toth ZE, Dochnal R, Pal A, Sipos I, Manczinger M, Szabo G, Hashimoto H, Kovacs K. Intranasal application of secretin, similarly to intracerebroventricular administration, influences the motor behavior of mice probably through specific receptors. <i>J Mol Neurosci.</i> 2012;48(3):558-64.</p> <p>Hattori S, Takao K, Tanda K, Toyama K, Shintani N, Baba A, Hashimoto H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral analysis of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knockout mice. <i>Front Behav Neurosci.</i> 2012;658:58:1-18.</p> <p>Haba R, Shintani N, Onaka Y, Wang H, Takenaga R, Hayata A, Baba A, Hashimoto H. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. <i>Behav Brain Res.</i> 2012;228(2):423-31.</p> <p>Gaszner B, Kormos V, Kozicz T, Hashimoto H, Reglodi D, Helyes Z. The behavioral phenotype of pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide-deficient mice in anxiety and depression tests is accompanied by blunted c-Fos expression in the bed nucleus of the stria terminalis, central projecting Edinger-Westphal nucleus, ventral lateral septum, and dorsal raphe nucleus. <i>Neuroscience.</i> 2012;202:283-99.</p> <p>Brubel R, Kiss P, Vincze A, Varga A, Varnagy A, Bodis J, Mark L, Jambor E, Maasz G, Hashimoto H, Helyes Z, Toth G, Tamas A, Koppan M, Reglodi D. Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide on human sperm motility. <i>J</i></p>
--	---

	<p><i>Mol Neurosci.</i> 2012;48(3):623-30.</p> <p>Ago Y, Araki R, Yano K, Kawasaki T, Chaki S, Nakazato A, Onoe H, Hashimoto H, Baba A, Takuma K, Matsuda T. The selective metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist MG50028 reverses isolation rearing induced abnormal behaviors in mice. <i>J Pharmacol Sci.</i> 2012;118(2):295-8.</p> <p>Vincze A, Reglodi D, Helyes Z, Hashimoto H, Shintani N, Abraham H. Role of endogenous pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in myelination of the rodent brain: Lessons from PACAP-deficient mice. <i>Int J Dev Neurosci.</i> 2011;29(8):923-35.</p> <p>Tsukiyama N, Saida Y, Kakuda M, Shintani N, Hayata A, Morita Y, Tanida M, Tajiri M, Hazama K, Ogata K, Hashimoto H, Baba A. PACAP centrally mediates emotional stress-induced corticosterone responses in mice. <i>Stress.</i> 2011;14(4):368-75.</p> <p>Hashimoto H, Shintani N, Tanida M, Hayata A, Hashimoto R, Baba A. PACAP is implicated in the stress axes. <i>Curr Pharm Des.</i> 2011;17(10):985-9.</p> <p>Elekes K, Sandor K, Moricz A, Kereskai L, Kemeny A, Szoke E, Perkecz A, Reglodi D, Hashimoto H, Pinter E, Szolcsanyi J, Helyes Z. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays an anti-inflammatory role in endotoxin-induced airway inflammation: In vivo study with gene-deleted mice. <i>Peptides.</i> 2011;32(7):1439-46.</p> <p>Ago Y, Araki R, Yano K, Hiramatsu N, Kawasaki T, Chaki S, Nakazato A, Onoe H, Hashimoto H, Baba A, Takuma K, Matsuda T. Activation of metabotropic glutamate 2/3 receptors attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and increase in prefrontal serotonergic neurotransmission. <i>Psychopharmacology.</i> 2011;217(3):443-52.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件 笠井 淳司、橋本 均 解説:脳とくすり 核酸医薬品開発に向けた現状と展望 脳21 2013; 16(1): 89-94.</p> <p>(未掲載) 計 1 件 Maasz G, Pirger Z, Reglodi D, Petrovics D, Schmidt J, Kiss P, Rivnyak A, Hashimoto H, Avar P, Jambor E, Tamas A, Gaszner B, Mark L. Comparative protein composition of the brains of PACAP deficient mice using mass spectrometry based proteomic analysis. <i>J Mol Neurosci.</i> DOI 10.1007/s12031-014-0264-0</p>
<p>会議発表</p> <p>計 41 件</p>	<p>専門家向け 計 41 件</p> <p>橋本 均 特別講演:神経ペプチド PACAP による精神機能調節:統合失調症との関連性 大阪府 2011 年 3 月 16 日 大阪大学生命機能研究科研究交流会 (FBS コロキウム)</p> <p>橋本 均, 新谷 紀人, 早田・高野 敦子, 馬場 明道 シンポジウム(行動を規定する脳基盤—こころの分子メカニズム) 精神疾患の遺伝子×環境相互作用:PACAP 依存的なストレス応答と疾患の関連 石川県 2011 年 9 月 26~28 日 第 54 回日本神経化学学会大会</p> <p>橋本 均 特別講演:ニューロペプチドPACAPと精神機能調節 2011 年 10 月 15 日 千葉県 第 125 回日本薬理学会関東部会</p> <p>早田 敦子、勢力 薫、田尻 美奈子、尾形 勝弥、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) plays a critical role in mental function and neuronal morphology Stockholm, Sweden 2012 年 6 月 3 日 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology</p>

<p>問 暁裕、山崎 淳史、浅野 宏治、栗田 麻希、新谷 紀人、早田 敦子、馬場 明道、橋本 均 ES 細胞からのセロトニン神経分化における noggin の作用機構に関する研究 徳島市 2012 年 6 月 29 日 第 121 回日本薬理学会近畿部会</p> <p>福山 留以、竹本 光佑、中川 光、新谷 紀人、橋本 均、吾郷 由希夫、田熊 一敬、松田 敏夫 PACAP 欠損マウスの学習記憶障害に対する豊かな環境飼育の影響 徳島市 2012 年 6 月 29 日 第 121 回日本薬理学会近畿部会</p> <p>中川 光、竹本 光佑、福山 留以、新谷 紀人、橋本 均、吾郷 由希夫、田熊 一敬、松田 敏夫 幼若期環境強化による PACAP 遺伝子欠損マウス学習記憶障害の発現抑制 神戸市 2012 年 8 月 30~31 日 生体機能と創薬シンポジウム 2012</p> <p>開 菜摘、張 寧、東 信太郎、新谷 紀人、片木 和彦、井上 直紀、早田 敦子、馬場 明道、橋本 均 HPGB のミトコンドリア融合阻害に関するアミノ酸残基の同定 神戸市 2012 年 9 月 1 日 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2012</p> <p>尾中 勇祐、新谷 紀人、武永 理佐、叶 拓也、羽場 亮太、平井 博之、永田 欽也、中村 正孝、早田 敦子、馬場 明道、橋本 均 情動障害モデルの行動異常におけるプロスタノイド受容体 CRTH2 の関与 福岡市 2012 年 9 月 15~16 日 第 11 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2012</p> <p>橋本 均 ヒトとマウスの遺伝子を介した表現型比較:PACAP 遺伝子と統合失調症 名古屋市 2012 年 9 月 18 日~21 日 第 35 回日本神経科学大会</p> <p>円丁 直樹、早田 敦子、森口 啓太、藤野 智大、新谷 紀人、橋本 均 PACAP によるセロトニン 2A 受容体の内部局在化の解析 大阪 2012 年 11 月 16 日 第 122 回日本薬理学会近畿部会</p> <p>浅野 宏治、山崎 淳史、問 暁裕、栗田 麻希、木本 早紀、笠井 淳司、新谷 紀人、早田 敦子、馬場 明道、橋本 均 次世代シーケンサーを用いたセロトニン神経特異的に発現変動する miRNA の同定 大阪 2012 年 11 月 16 日 第 122 回日本薬理学会近畿部会</p> <p>橋本 均、早田 敦子、新谷 紀人 精神疾患における PACAP シグナル経路 福岡市 2012 年 12 月 14~16 日 第 85 回日本生化学会大会</p> <p>早田 敦子、円丁 直樹、森口 啓太、藤野 智大、新谷 紀人、橋本 均 Halo タグシステムを用いた PACAP シグナルによる受容体動態の解析 福岡市 2012 年 12 月 14~16 日 第 85 回日本生化学会大会</p> <p>橋本 均、新谷 紀人、馬場 明道 プロスタグランジン D2 の II 型受容体 CRTH2 の高次脳機能制御における役割 名古屋市 2012 年 12 月 22~23 日 第 3 回脳表現型の分子メカニズム研究会</p> <p>叶 拓也、新谷 紀人、尾中 勇祐、武永 理佐、羽場 亮太、早田 敦子、平井 博之、永田 欽也、中村 正孝、馬場 明道、橋本 均 プロスタノイド受容体 CRTH2 を欠損したマウスでは MK-801 で誘発される認知機能障害が消失する 福岡市 2013 年 3 月 21~23 日 第 86 回日本薬理学会年会</p> <p>中川 光、福山 留以、山口 浩史、新谷 紀人、橋本 均、吾郷 由希夫、田熊 一敬、松田 敏夫 PACAP 遺伝子欠損マウスの異常行動に対する自発運動の作用 福岡市 2013 年 3 月 21~23 日 第 86 回日本薬理学会年会</p> <p>狭間 啓佑、笠井 淳司、勢力 薫、岡田 遼、小川 純明、早田 敦子、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 PACAP 欠損マウスにおける慢性的な社会的敗北ストレス誘発うつ様症状の消失 東京</p>

<p>2013年3月27～30日 日本薬学会第133年会</p> <p>橋本 均、新谷 紀人、羽場 亮太、尾中 勇祐 プロスタグランジン D2 受容体サブタイプ DP2 (CRTH2)の脳機能 東京 2013年5月9～10日 第10回GPCR研究会</p> <p>橋本 均 日本神経化学学会 理事会企画シンポジウム(統合失調症の分子病態と治療:原因解明と治療法開発の戦略とは) 統合失調症とPACAPシグナル経路 京都市 2013年6月20～23日 Neuro2013 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会 合同大会</p> <p>勢力 薫、早田 敦子、尾形 勝弥、新谷 紀人、笠井 淳司、馬場 明道、橋本 均 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) plays significant roles in dendritic spine formation 京都市 2013年6月20～23日 Neuro2013 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会 合同大会</p> <p>尾中 勇祐、叶 拓也、新谷 紀人、武永 理佐、羽場 亮太、早田 敦子、笠井 淳司、平井 博之、永田 欣也、中村 正孝、馬場 明道、橋本 均 Altered cognitive function in mice lacking prostanoid receptor DP2 京都市 2013年6月20～23日 Neuro2013 第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会 合同大会</p> <p>東 信太郎、片木 和彦、新谷 紀人、開 菜摘、田中 翔大、笠井 淳司、早田 敦子、橋本 均、馬場 明道 新規ミトコンドリア融合阻害因子 MIFI の腓β細胞特異的過剰発現マウスを用いた生理・病態機能解析 名古屋市 2013年7月12日 第123回日本薬理学会近畿部会</p> <p>早田 敦子、円丁 直樹、森口 啓太、藤尾 慈、新谷 紀人、笠井 淳司、馬場 明道、橋本 均 Analysis of PACAP signaling-mediated receptor internalization using the HaloTag system ハンガリー - ペーチ市 2013年8月27～31日 The 11th international symposium on VIP, PACAP and related peptide</p> <p>井上 直樹、新谷 紀人、東 信太郎、田中 翔大、笠井 淳司、早田 敦子、橋本 均、馬場 明道 ライブイメージングによるミトコンドリア形態制御因子 MIFI の作用機序解析 熊本市 2013年8月31日 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2013</p> <p>橋本 均 シンポジウム(向精神薬領域におけるトランスレーショナル・リサーチの促進に向けて: NP/TMSCの試み) 入口戦略の構築:シーズの目利き役はどこに? 宜野湾市 2013年10月24～26日 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会</p> <p>橋本 均、新谷 紀人、早田 敦子、笠井 淳司、永安 一樹、中澤 敬信 シンポジウム(動物モデルを用いた精神疾患の分子病態研究) 精神疾患モデルマウスを用いた発症脆弱性因子および創薬標的分子の探索 宜野湾市 2013年10月24～26日 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会</p> <p>橋本 均、尾形 勝弥、新谷 紀人、早田 敦子、勢力 薫、百崎 久恵、東 信太郎、藤尾 慈、馬場 明道 Morphological effects of PACAP on primary hippocampal neurons 宜野湾市 2013年10月24～26日 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会</p> <p>木本 早希、山崎 淳史、笠井 淳司、永安 一樹、早田 敦子、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 Serotonergic neuron specific miRNA, miR-375, regulates the expression of genes governing serotonergic function 宜野湾市 2013年10月24～26日 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会</p>

<p>尾中 勇祐、新谷 紀人、武永 理佐、叶 拓也、木野村 元彦、羽場 亮太、平井 博之、永田 欣也、中村 正孝、早田 敦子、笠井 淳司、馬場 明道、橋本 均 Effects of CRTH2 deficiency on the behavioral defects in mice model of affective diseases 宜野湾市 2013年10月24~26日 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会</p> <p>開 菜摘、新谷 紀人、中山 博之、東 信太郎、舎川 洸太、藤尾 慈、井上 直樹、田中 翔大、笠井 淳司、早田 敦子、橋本 均、馬場 明道 新規ミトコンドリア融合阻害因子 MIFI の心筋特異的過剰発現マウスを用いた生理・病態機能解析 京都市 2013年11月1日 第124回日本薬理学会近畿部会</p> <p>森口 啓太、早田 敦子、藤尾 慈、円丁 直樹、永安 一樹、笠井 淳司、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 PACAP による PKC 依存的なセロトニン 2A 受容体動態制御 京都市 2013年11月1日 第124回日本薬理学会近畿部会</p> <p>岡田 遼、山崎 淳史、笠井 淳司、永安 一樹、新谷 紀人、早田 敦子、橋本 均 In vitro セロトニン神経誘導モデルにおいてセロトニン神経選択的な発現増加を示す microRNA の in vivo 発現解析 京都市 2013年11月1日 第124回日本薬理学会近畿部会</p> <p>山崎 淳史、笠井 淳司、栗田 麻希、木本 早希、早田 敦子、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 Role of TGF-β and BMP signaling in the trajectory of serotonergic differentiation from ES cells 米国 カリフォルニア州 2013年11月9~13日 The 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2013)</p> <p>狭間 啓介、笠井 淳司、円丁 直樹、早田 敦子、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 Vulnerability to a hallucinogenic drug in PACAP heterozygous mice is accompanied by altered neural response in the somatosensory cortex 米国 カリフォルニア州 2013年11月9~13日 The 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2013)</p> <p>橋本 均、新谷 紀人、早田 敦子、笠井 淳司、永安 一樹、中澤 敬信 精神疾患の中間表現型を目指した疾患動物モデルにおける定量的脳形態計測系の構築 福岡市 2013年11月16~17日 第4回脳表現型の分子メカニズム研究会</p> <p>橋本 均、橋本 亮太、新谷 紀人、尾中 勇祐、平井 博之、永田 欣也、中村 正孝、馬場 明道 Central CRTH2/GPR44, a second prostaglandin D2 receptor, mediates emotional impairment in the lipopolysaccharide and tumor-induced sickness behavior model 米国 フロリダ州 2013年12月8~12日 米国神経精神薬理学会</p> <p>橋本 均、笠井 淳司、勢力 薫、Schulz Wiebke、橋本 岳 精神疾患の発症に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築 東京 2014年2月28日 FIRST EXPO2014-日本発の科学技術を世界へ</p> <p>橋本 均 シンポジウム(抗精神病薬の創製のためのトランスレーショナルな作製:脳イメージング研究と基礎薬理学の接点) 疾患動物モデルを用いた精神疾患の創薬標的探索 仙台市 2014年3月19~21日 第87回日本薬理学会年会</p> <p>狭間 啓介、笠井 淳司、小川 純明、早田 敦子、新谷 紀人、馬場 明道、橋本 均 Altered expression of PACAP in the mPFC in depression-like states induced by chronic social defeat stress 仙台市 2014年3月19~21日 第87回日本薬理学会年会</p> <p>井上 直樹、東 信太郎、新谷 紀人、開 菜摘、田中 翔大、笠井 淳司、早田 敦子、橋本 均、馬場 明道 Mitochondrial inner-membrane fusion inhibitor (MIFI) stimulates CCCP-induced mitophagy 熊本市 2014年3月27~30日 第134回日本薬学会</p>

	一般向け 計0件
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得 状況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next 大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html 大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野ウェブサイト 最先端・次世代研究開発支援プログラム http://molpharm.umin.jp/
国民との科学・技術対話の実施状況	大阪大学・いちよう祭 実施日: 2011年5月2日(月)・3日(火・祝) 場所: 大阪大学大学院薬学研究科 対象者: 高校生・地域の皆さまをはじめ学外の方 参加者数: 約50名 内容: 本研究課題の概要のポスターを作成して掲示した。さらに希望された方には、研究室にご案内し、詳細を説明した後、実際の研究をデモンストレーションにより見学していただいた。 奈良県立郡山高等学校模擬講義 実施日: 2011年6月14日(火) 場所: 奈良県立郡山高等学校 対象者: 高校生 参加者数: 10名 内容: 進路に阪大または薬学部を考えている生徒へ、講義形式で本研究課題の詳細な内容を交えて、紹介したのち、生徒や高校の科学担当の先生からご質問いただき、ディスカッションを行った。 平成23年度 卒後研修会(大阪大学薬友会主催) 実施日: 2011年6月25日(土) 場所: 大阪大学中之島センター 対象者: 薬剤師等、一般の方など 参加者数: 約100名 内容: 本研究課題の内容を中心に、現在進めている研究の詳細を講演形式で、1時間半にわたって紹介した。その後、約45分間、研究内容についての質疑応答を行うことができた。なおこの会は、大阪府薬剤師会薬剤師生涯教育認定研修として認可されている。 大阪大学・オープンキャンパス 実施日: 2012年8月17日(金) 場所: 大阪大学大学院薬学研究科 対象者: 高校生およびそのご家族をはじめとする学外の方 参加者数: 約50名 内容: 本研究課題の概要についてスライドを用いて説明するとともに、研究室において、実際の研究をデモンストレーションにより見学していただいた。

様式21

	<p>大阪大学・オープンキャンパス 実施日: 2013年8月12日(月) 場所: 大阪大学大学院薬学研究科 対象者: 高校生およびそのご家族をはじめとする学外の方 参加者数: 約25名 内容: 本研究課題の概要についてスライドを用いて説明するとともに、研究室において、実際の研究をデモンストレーションにより見学していただいた。</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	<p>大阪大学 NewsLetter 2013年59号 (発行部数 28,000部) 特集「総長と若手研究者との対談－創薬基盤科学研究で総力結集」において、「心の病気の治療薬を目指す」として掲載され、本誌は、文部科学省、企業、マスメディア、地方自治体、他大学・高校、商工会議所、大使館や在日外公官、入学式の保護者等に配布された。これにより、本研究課題に関する多くの反響が寄せられた。</p> <p>BioMed サーカス 新谷 紀人、羽場 亮太、橋本 均、馬場 明道 炎症時の情動関連障害はプロスタノイド受容体 CRTH2 を介して発現する 2014年03月29日</p>

7. その他特記事項

とくになし