

## 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	成体大脳新皮質に存在する新規神経前駆細胞(L1-INP細胞)の培養技術の確立と生理的機能の解明
研究機関・ 部局・職名	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・准教授
氏名	大平 耕司

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	50,000,000	50,000,000	0	50,000,000	50,000,000	0	
間接経費	15,000,000	15,000,000	0	15,000,000	15,000,000	0	
合計	65,000,000	65,000,000	0	65,000,000	65,000,000	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	275,522	8,096,629	8,983,556	15,292,733	32,648,440
旅費	0	112,840	787,934	129,070	1,029,844
謝金・人件費等	0	2,616,160	2,925,300	8,309,461	13,850,921
その他	0	89,265	1,683,251	698,279	2,470,795
直接経費計	275,522	10,914,894	14,380,041	24,429,543	50,000,000
間接経費計	120,000	6,840,000	4,020,000	4,020,000	15,000,000
合計	395,522	17,754,894	18,400,041	28,449,543	65,000,000

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
マイクロピペットプラー	Sutter・P97/IVF	1	1,496,250	1,496,250	2012/3/30	藤田保健衛生大学
インジェクター	バイオリサーチ・051-0500-900	1	708,225	708,225	2013/7/25	藤田保健衛生大学
BDNF	フナコシ 450-02 (1mg)	1	682,500	682,500	2013/8/12	藤田保健衛生大学
NeuroLucidaソフトウェアシステム(ライセンス)	MBFA イボサイエンス NeuroLucidaソフトウェアシステム(ライセンス) AutoNeuronソフトウェアシステム 各1	1	2,884,875	2,884,875	2013/9/4	藤田保健衛生大学
MultiSite Gateway Pro Plus	Lifetechnologies 12537-100 20回	1	512,190	512,190	2014/1/22	藤田保健衛生大学

5. 研究成果の概要

本研究では、研究代表者らが発見した成体ラットの脳新皮質に抑制性神経細胞を産生することのできる神経前駆細胞(L1-INP細胞)について研究を行い、以下の成果を得た。

- 1) L1-INP細胞の培養技術を確立
- 2) 抗うつ薬がL1-INP細胞の増殖・分化を促進させることを発見
- 3) L1-INP細胞から産生された抑制性神経細胞が脳虚血から神経細胞を保護することを発見

以上により、脳損傷によるてんかんや統合失調症など一部の精神疾患に対するL1-INP細胞を活用した治療法につなげるための生物学的基盤を明らかできた。今後、さらにこれまでの研究を押し進めていくとともに、統合失調症やてんかんなどの精神神経疾患に対する”細胞治療法”の実現に向けた研究も進めていく。

課題番号	LS116
------	-------

## 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)	成体大脳新皮質に存在する新規神経前駆細胞(L1-INP 細胞)の 培養技術の確立と生理的機能の解明
	Development of <i>in vitro</i> culture technique for new neocortical neuronal progenitor cell (L1-INP cell) and clarification of its physiological function
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・准教授
	Fujita Health University, Institute for Comprehensive Medical Science, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	大平 耕司
	Koji Ohira

### 研究成果の概要

(和文):

本研究では、研究代表者らが発見した成体大脳皮質の神経前駆細胞(L1-INP 細胞)について、世界に先駆けて培養技術を確立した。この培養系を利用することにより、L1-INP 細胞による細胞内外の細胞分裂・分化の機構を明らかにすることが期待できる。また、本研究により、薬によってL1-INP 細胞から新しい抑制性神経細胞を産生できることを発見し、新しい神経細胞が神経保護作用を有していることを世界で初めて明らかにした。これらのことは、将来、薬によって成体大脳皮質の神経新生を誘導することによって、脳卒中や脳損傷などからの神経細胞の保護、さらに、大脳皮質の抑制性神経細胞が減少することが報告されている統合失調症など一部の精神疾患に対する予防・治療法にもつながる可能性を示唆している。

(英文):

In this research, *in vitro* culturing technique for novel neural progenitor cells, layer 1 inhibitory neuron progenitors (L1-INP cells), in the cortex of adult mammals has been established. By using this culture system, it is expected to clarify the mechanisms underlying cell division and differentiation of L1-INP cells. Moreover, we have shown for the first time 1) that certain drugs

can produce new inhibitory neurons from L1-INP cells and 2) that newly-generated interneurons may protect neurons from brain ischemia. These findings suggest that production of new neurons from L1-INP cells by using drugs or small substances may be useful for treating stroke, brain injury, and psychiatric disorders, including schizophrenia, in which cortical inhibitory interneurons are decreased.

1. 執行金額 65,000,000 円  
(うち、直接経費 50,000,000 円、間接経費 15,000,000 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

認識・思考・意識などといった高度な脳機能を生み出す大脳皮質において、成体になっても神経新生が生じるかどうかは、100年以上前から議論が続く大きな問題である。最近、申請者らは、成体ラットの大脳皮質1層に新しい神経前駆細胞を発見し、その前駆細胞をL1-INP細胞(Layer 1 Inhibitory Neuronal Progenitor cell: L1-INP cell)と名付けた(Ohira et al., Nat. Neurosci. 2010)。L1-INP細胞は、脳虚血依存的に抑制性神経細胞を盛んに産生すること、さらに新生された抑制性神経細胞は、神経回路に組み込まれることが明らかになっている。新生神経細胞に含まれているニューロペプチドYとソマトスタチンには、神経細胞の活動を抑制することにより、神経回路の異常な電氣的興奮状態であるてんかんを抑える機能がある。今回、新生神経細胞の80%がGABAを含有する抑制性であったことから、L1-INP細胞の増殖・分化、新生神経細胞の生存を制御することができれば、脳卒中が原因で起こるてんかんやそれに付随する認知機能の低下を防ぐ治療法の開発につながることを期待される。また、統合失調症などの精神疾患では、大脳皮質において、抑制性神経細胞の数が有意に低下することが知られており、抑制性神経細胞を増殖・維持させることができれば、精神疾患に対する新しい“細胞治療法”に結びつく可能性がある。

本研究は、遺伝子改変マウスを用いた先端的解析方法を駆使することにより、L1-INP細胞による神経新生の意義を解明することを目的としている。具体的には以下の研究を計画している。

(1) L1-INP細胞の増殖、分化、生存を体外で制御する新技術を確立する。その後、分化させた神経細胞をてんかんや精神疾患モデルマウスの脳へ移植し、脳の組織についての解析、網羅的行動解析を行う。

(2) L1-INP細胞から産生されてきた抑制性神経細胞のシナプス伝達を可逆的に阻害できる

遺伝子改変マウスを作製し、それらのマウスの網羅的行動解析により、L1-INP 細胞から産生された神経細胞の生理的機能について明らかにする。

以上の計画を推進することにより、L1-INP 細胞を活用した脳卒中や一部の精神疾患に対する“細胞治療法”の生物学的基盤を確立することを目指す。

将来的に、本研究で確立する初代培養を利用して、L1-INP 細胞による神経新生のメカニズムが明らかにされれば、薬剤の経口摂取により、脳卒中や精神疾患の治療が可能になることが期待される。

#### 4. 研究計画・方法

これまでの L1-INP 細胞に関する研究により、L1-INP 細胞の増殖・分化を制御することができれば、てんかんやそれに付随して起こる認知機能の低下、さらに精神疾患に対する“内因性神経前駆細胞 L1-INP 細胞を活用した新しい治療法”に結びつく可能性が示唆された。本提案では、その新しい治療法の実現に向けて研究をさらに発展させるために、L1-INP 細胞を培養する技術、さらに L1-INP 細胞から生み出される新生神経細胞の生理的機能を明らかにすることを目指している。

##### (1) L1-INP 細胞の培養技術の確立

成体げっ歯類の大脳皮質を分散培養し、各種の培養液や栄養因子の種類や濃度について検討を行い、L1-INP 細胞の培養法を確立する。

##### (2) L1-INP 細胞に由来する新生神経細胞の生理的機能についての解析

レーザーマイクロディセクションを利用して、GFP 発現レトロウイルスで標識した L1-INP 細胞について、シングルセル DNA アレイ解析にかけ、L1-INP 細胞に特異的に発現する遺伝子を得る。その特異的遺伝子プロモーターの下流に Cre リコンビナーゼを組み込んだ Tg マウスと VGAT プロモーター-loxP-Stop-loxP-tTA-mCherry Tg マウスを作出する。すでに入手済みである Tet-On-TeNT マウスとかけ合わせることにより、L1-INP 細胞から産生された新生神経細胞のシナプス伝達を特異的かつ可逆的に阻害することのできるマウスを得る。その後、そのマウスを網羅的行動解析にかけ、新生神経細胞の個体レベルでの生理的機能を明らかにする。

##### (3) 霊長類大脳皮質における L1-INP 細胞の存在

これまでの L1-INP 細胞に関する研究はげっ歯類を用いて行われてきた。将来の臨床応用を考慮すると、ヒトに L1-INP 細胞が存在することを明らかにする必要がある。そこで、ヒトに近縁な成熟した霊長類の大脳皮質に L1-INP 細胞が存在するのかどうか調べる。

5. 研究成果・波及効果

各番号は、4の項目と一致する。

(1) L1-INP 細胞の培養技術の確立

蛍光タンパク質 Venus を発現するレトロウイルスを成体マウスの大脳皮質に注入することによって、あらかじめ L1-INP 細胞を蛍光ラベルする。その後、マウス大脳皮質から L1-INP 細胞由来の神経細胞塊である Neurosphere が形成される培養条件を見出した。この過程で、培養液中に添加する成長因子として脳由来神経栄養因子が重要であることがわかった(図 1)。これまでの報告では、生後 3 週間以降の大脳皮質では Neurosphere ができないとされてきたが、本研究により、生後 2ヶ月以上の大脳皮質からも Neurosphere を形成させることが可能となった。今後は、この培養系を利用して、L1-INP 細胞の神経新生について細胞内外の細胞分裂や分化の機構を明らかにしていく予定である。

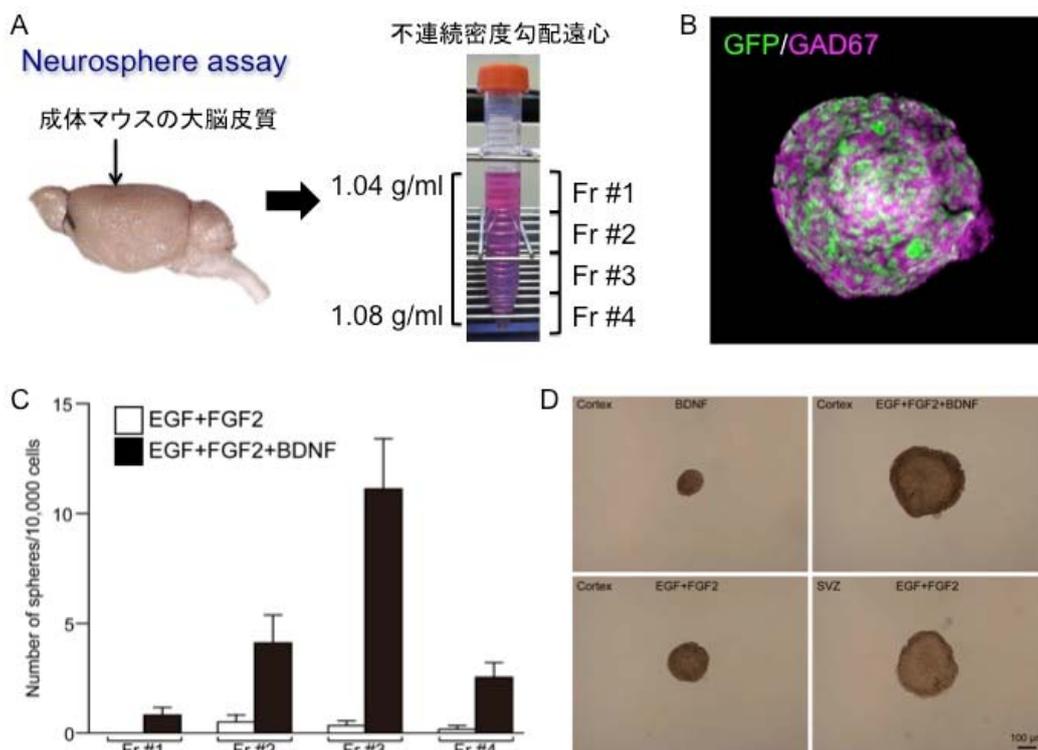


図 1. L1-INP 細胞の培養系の構築

A. 成体マウス大脳皮質から不連続密度勾配遠心によって L1-INP 細胞を精製。B. あらかじめ蛍光タンパク質を発現するレトロウイルスベクターで L1-INP 細胞を標識しておく、GFP 陽性の神経細胞塊 (Neurosphere) が形成された。C, D. 培養液に脳由来神経栄養因子を添加することによって、Neurosphere の形成効率が促進された。

(2) L1-INP 細胞に由来する新生神経細胞の生理的機能についての解析

L1-INP 細胞特異的な遺伝子を得ることは、本研究期間内においてはできなかった。そのため、当初予定していた、遺伝子改変マウスを用いたL1-INP 細胞の神経新生についての生理的機能を明らかにすることを達成できなかった。この解析に関しては、今後も継続して行っていく予定である。

本研究において、抗うつ薬の長期投与によって L1-INP 細胞の神経新生が促進されることと、新しく産生された神経細胞が脳虚血を原因として起こる神経細胞死を抑制することを、世界に先駆けて発見した。

(3) 霊長類大脳皮質における L1-INP 細胞の存在

ヒトへの L1-INP 細胞の応用を考えた場合、ヒトに L1-INP 細胞が存在しているのかが問題となる。ヒトに近縁である霊長類の一種であるマーモセットの前頭前野に L1-INP 細胞が存在することを、免疫染色法を用いて発見した。また、抗うつ薬を 4 週間投与したマーモセットの前頭前野において、L1-INP 細胞と新しい抑制性神経細胞が増加していることを見出した。このことは、ヒトの大脳皮質にも L1-INP 細胞が存在すること、さらに薬によって L1-INP 細胞の神経新生を制御できることを示唆しており、今後のトランスレーショナルリサーチにとって大きな知見である。

成体神経新生は、脳の再生医療にも深く関与することから、基礎から臨床に到る研究対象となっている。これまで、成体神経新生の研究は、海馬歯状回や脳室下帯の2領域を中心に行われてきた。一方、成体の大脳皮質において神経新生が生じるかどうかは、大きな議論がなされてきた歴史がある。研究代表者らによって、L1-INP 細胞が発見されたこと、さらに本研究により、薬によって大脳皮質の成体神経新生が促進され、産生された新しい神経細胞が大脳皮質の回路の中で機能を有していることが明らかにされた。また、これまでの L1-INP 細胞の研究では、マウスやラットなどのげっ歯類を用いられてきたために、L1-INP 細胞の存在やその神経新生がげっ歯類に特有のものという可能性があった。この疑問に対して、本研究では、霊長類であるマーモセットの成熟個体を使用し、大脳皮質に L1-INP 細胞が存在することと、抗うつ薬によって新しい抑制性神経細胞数が増加することを見出している。このことは、ヒトにも L1-INP 細胞が存在する可能性を強く示唆している。これらの知見は、大脳皮質の成体神経新生という新しい研究分野の開拓に大きく貢献することが期待される。現在、L1-INP 細胞から新しく産生された神経細胞が神経保護作用以外の機能を持つのかどうか解析を行っている。これらの解析が伸展すれば、L1-INP 細胞の神経新生の機能的意義が明らかとなり、どのような神経精神疾患の予防・治療に役立てることができるのかがわかる。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Koji Ohira</u>. Injury-induced neurogenesis in the mammalian forebrain. <i>Cellular and Molecular Life Sciences</i> (2011) <b>68(10)</b>: 1645–1656.</li> <li>2. <u>Koji Ohira</u>, Rika Takeuchi, Hiroataka Shoji, and Tsuyoshi Miyakawa. Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. <i>Neuropsychopharmacology</i> (2013) <b>38(6)</b>: 909–920. <a href="http://www.nature.com/npp/journal/v38/n6/full/npp20132a.html">http://www.nature.com/npp/journal/v38/n6/full/npp20132a.html</a></li> <li>3. Keizo Takao, Katsunori Kobayashi, Hideo Hagihara, <u>Koji Ohira</u>, Hiroataka Shoji, Satoko Hattori, Hisatsugu Koshimizu, Juzoh Umemori, Keiko Toyama, Hironori K Nakamura, Mahomi Kuroiwa, Jun Maeda, Kimie Atsuzawa, Kayoko Esaki, Shun Yamaguchi, Shigeki Furuya, Tsuyoshi Takagi, Noah M Walton, Nobuhiro Hayashi, Hidenori Suzuki, Makoto Higuchi, Nobuteru Usuda, Tetsuya Suhara, Akinori Nishi, Mitsuyuki Matsumoto, Shunsuke Ishii, and Tsuyoshi Miyakawa. Deficiency of Schnurri-2, an MHC Enhancer Binding Protein, Induces Mild Chronic Inflammation in the Brain and Confers Molecular, Neuronal, and Behavioral Phenotypes Related to Schizophrenia. <i>Neuropsychopharmacology</i> (2013) <b>38(8)</b>: 1409–1425. <a href="http://www.nature.com/npp/journal/v38/n8/full/npp201338a.html">http://www.nature.com/npp/journal/v38/n8/full/npp201338a.html</a></li> <li>4. <u>Koji Ohira</u>, Katsunori Kobayashi, Keiko Toyama, Hironori K Nakamura, Hiroataka Shoji, Keizo Takao, Rika Takeuchi, Shun Yamaguchi, Masakazu Kataoka, Shintaro Otsuka, Masami Takahashi, and Tsuyoshi Miyakawa. Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. <i>Molecular Brain</i> (2013) <b>6</b>: 12. <a href="http://www.molecularbrain.com/content/6/1/12">http://www.molecularbrain.com/content/6/1/12</a></li> <li>5. <u>Koji Ohira</u>, Rika Takeuchi, Tsuyoshi Iwanaga, Tsuyoshi Miyakawa. Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice. <i>Molecular Brain</i> <b>6</b>: 43, 2013. <a href="http://www.molecularbrain.com/content/6/1/43">http://www.molecularbrain.com/content/6/1/43</a></li> <li>6. Satoko Hattori, Hideo Hagihara, <u>Koji Ohira</u>, Ichio Aoki, Tsuneo Saga, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi, Tsuyoshi Miyakawa. <i>In vivo</i> evaluation of cellular activity in <math>\alpha</math>CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). <i>Frontiers in Integrative Neuroscience</i> <b>7</b>: 76, 2013. <a href="http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnint.2013.00076/full">http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnint.2013.00076/full</a></li> <li>7. Katherine G. Akers, Alonso Martinez-Canabal, Leonardo Restivo, Adelaide P. Yiu, Antonietta De Cristofaro, Hwa-Lin (Liz) Hsiang, Anne L. Wheeler, Axel Guskjolen, Yosuke Niibori, Hiroataka Shoji, <u>Koji Ohira</u>, Blake A. Richards, Tsuyoshi Miyakawa, Sheena A. Josselyn, Paul W. Frankland. Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. <i>Science</i> <b>344(6184)</b>: 598–602, 2014.</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>大平 耕司</u>、<u>宮川 剛</u>. 大脳皮質の新しい前駆細胞. <i>Clinical Neuroscience</i> (2011) <b>29(12)</b>: 1434–1435.</li> </ol> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 23 件</p>	<p>専門家向け 計 23 件</p> <p>国内学会</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>大平 耕司</u>、<u>宮川 剛</u>. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬の6週間以上の長期投与は成体マウスの脳室下帯における神経新生を低下させる. 第34回日本神経科学大会. 横浜. 2011. 9. 14–17.</li> </ol>

<p>2. 萩原 英雄、<u>大平 耕司</u>、遠山 桂子、宮川 剛. AMPA 受容体 GluR1 サブユニットは海馬歯状回において成熟顆粒細胞に発現する. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011. 9. 14-17.</p> <p>3. 高雄 啓三、萩原 英雄、小林 克典、<u>大平 耕司</u>、遠山 桂子、高木 豪、石井 俊輔、宮川 剛. Schnurri-2 ノックアウトマウスにおける統合失調症に関連した大脳皮質の異常. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜. 2011. 9. 14-17.</p> <p>4. <u>大平 耕司</u>、竹内 理香、宮川 剛. 抗うつ薬による成熟大脳皮質の神経新生と虚血に対する神経保護作用. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012. 9. 18.</p> <p>5. 小清水 久嗣、<u>大平 耕司</u>、萩原 英雄、高雄 啓三、宮川 剛. 歯状回ニューロンの成熟異常を示すマウスの海馬における成熟型 BDNF および carboxypeptidase E の発現上昇と TrkB の異所性発現. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012. 9. 18.</p> <p>6. 高雄 啓三、萩原 英雄、<u>大平 耕司</u>、遠山 桂子、昌子 浩孝、中村 寛則、服部 聡子、小清水 久嗣、梅森 十三、高木 豪、石井 俊輔、宮川 剛. Schnurri-2 欠損が引き起こす脳内の軽度な慢性炎症と統合失調症様の分子・神経・行動表現型. 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012. 9. 20.</p> <p>7. <u>大平 耕司</u>、竹内 理香、宮川 剛. 成体大脳皮質の神経新生とその機能. 第90回日本生理学会大会、東京、2013. 3. 28.</p> <p>8. <u>大平 耕司</u>、竹内 理香、宮川 剛. 抗うつ薬によって引き起こされる成体マウス前頭皮質内側部の脱成熟. 第 36 回日本神経科学大会、京都、2013. 6. 22.</p> <p>9. 高雄 啓三、萩原 英雄、<u>大平 耕司</u>、昌子 浩孝、服部 聡子、小清水 久嗣、梅森 十三、高木 豪、石井 俊輔、宮川 剛. Schnurri-2 マウスで見られる精神疾患の中間表現型としても未成熟歯状回は成育後に出現する. 第 36 回日本神経科学大会、京都、2013. 6. 22.</p> <p>10. 小清水 久嗣、<u>大平 耕司</u>、萩原 英雄、高雄 啓三、高木 豪、片岡 正和、石井 俊輔、高橋 正身、宮川 剛. 歯状回ニューロンの成熟異常を示すマウスの海馬における BDNF-MAPK シグナル経路の調節異常. 第 36 回日本神経科学大会、京都、2013. 6. 22.</p> <p>11. <u>大平 耕司</u>、竹内 理香、宮川 剛. 抗うつ薬によって引き起こされる成体マウス前頭皮質内側部の脱成熟. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ、名古屋、2013. 8. 31.</p> <p>12. <u>大平 耕司</u>、竹内 理香、岩永 剛、宮川 剛. 成体マウスの前頭皮質と海馬において、抗うつ薬の長期投与によって抑制性神経細胞のパーバアルブミンとペリニューロナルネットが減少した. 第 43 回日本神経精神薬理学会、沖縄、2013. 10. 25.</p> <p>国際学会</p> <p>1. <u>Koji Ohira</u>, Keiko Toyama, Hironori K Nakamura, Hirotaka Shoji, Masakazu Kataoka, Masami Takahashi, Tsuyoshi Miyakawa. The SNAP-25-PKC site mutation causes immaturity of the dentate granule cells in adult mice. Neuroscience 2011, Society for Neuroscience. Washington,</p>
---

	<p>DC. 2011. 10. 13–17.</p> <p>2. Keizo Takao, Hideo Hagihara, <u>Koji Ohira</u>, Keiko Toyama, Tsuyoshi Takagi, Shunsuke Ishii, Tsuyoshi Miyakawa. Mice lacking Schnurri-2 displayed cortical abnormalities related to schizophrenia. Neuroscience 2011, Society for Neuroscience. Washington, DC. 2011. 10. 13–17.</p> <p>3. <u>Koji Ohira</u>, R. Takeuchi, Hirotaka Shoji, and Tsuyoshi Miyakawa. Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neuroprotective effects against ischemia. Neurogenesis (J7), Keystone Symposium, Santa Fe, NM, February 2013.</p> <p>4. <u>Koji Ohira</u>, R. Takeuchi, and Tsuyoshi Miyakawa. Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neuroprotective effects against ischemia. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, October 2012.</p> <p>5. Keizo Takao, Hideo Hagihara, <u>Koji Ohira</u>, Keiko Toyama, Hirotaka Shoji, Hironori Nakamura, Satoko Hattori, Hisatsugu Koshimizu, Juzoh Umemori, Tsuyoshi Takagi, Noah Walton, Shunsuke Ishii, Mitsuyuki Matsumoto, and Tsuyoshi Miyakawa. Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, October 2012.</p> <p>6. Hisatsugu Koshimizu, <u>Koji Ohira</u>, Hideo Hagihara, Keizo Takao, Tsuyoshi Takagi, Masakazu Kataoka, Shunsuke Ishii, Masami Takahashi, and Tsuyoshi Miyakawa. Upregulation of mature form brain-derived neurotrophic factor and carboxypeptidase E, and ectopic expression of tyrosine kinase receptor B in the hippocampus of mice with maturation failure in dentate gyrus neurons. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, New Orleans, LA, October 2012.</p> <p>7. <u>Koji Ohira</u>, Rika Takeuchi, and Tsuyoshi Miyakawa. Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neuroprotective effects against ischemia. 11<sup>th</sup> Annual Meeting, The Molecular and Cellular Cognition Society, New Orleans, LA, October 2012.</p> <p>8. <u>Koji Ohira</u>, Rika Takeuchi, and Tsuyoshi Miyakawa. Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neuroprotective effects against ischemia. 28th CINP World Congress, The International College of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, June 2012.</p> <p>9. <u>Koji Ohira</u>, Rika Takeuchi, Tsuyoshi Miyakawa. Neuronal dematuration induced by antidepressant treatment in medial frontal cortex of adult mice. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, San Diego, CA, November 2013.</p> <p>10. Hisatsugu Koshimizu, <u>Koji Ohira</u>, Hideo Hagihara, Keizo Takao, Tsuyoshi Takagi, Masakazu Kataoka, Shunsuke Ishii, Masami Takahashi, Tsuyoshi Miyakawa. Dysregulation of BDNF-MAPK signaling pathway in the hippocampus of mice with “immature dentate gyrus”. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, San Diego, CA, November 2013.</p> <p>11. Keizo Takao, Hideo Hagihara, <u>Koji Ohira</u>, Hirotaka Shoji, Satoko Hattori, Hisatsugu Koshimizu, Juzoh Umemori, Tsuyoshi Takagi, Shunsuke Ishii, Tsuyoshi Miyakawa. Immature dentate gyrus,</p>
--	---

様式21

	<p>a candidate endophenotype for psychotic disorders, emerges after adolescence in Schnurri-2 KO mice. Neuroscience 2012, Society for Neuroscience, San Diego, CA, November 2013.</p> <p>一般向け 計0件</p>
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得 状況 計0件	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
Webページ (URL)	<p>1. 藤田保健衛生大学総合医科学研究所システム医科学 (<a href="http://www.fujita-hu.ac.jp/ICMS/res06.html">http://www.fujita-hu.ac.jp/ICMS/res06.html</a>)</p> <p>2. researchmap (<a href="http://researchmap.jp/koji-ohira">http://researchmap.jp/koji-ohira</a>)</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>1. 藤田保健衛生大学広報部より依頼があり、大学が発行している一般向けの学園広報誌「私立大学われを創りき」に、大学での取り組み(研究等が中心)についての記事を執筆。</p> <p>2. 平成25年8月24日(土)、日本科学未来館(東京都江東区)で行われた中高生を対象にしたイベント「リアル研究者体験」において、ラボで行っている研究の説明や実演を行った。</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計12件	<p>1. 論文「Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. <i>Neuropsychopharmacology</i> (2013)」について、NHK、CBC、朝日新聞、中日新聞、日本経済新聞、時事通信、Science Daily、EurekAlert!など、国内外のテレビ、新聞、Web上で報道された。</p> <p>2. 論文「Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice(2013)」について、中日新聞、Science Daily、EurekAlert!、Medical Dailyなど国内外の新聞、Web上で報道された。</p>
その他	

7. その他特記事項