

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・治療へ向けた
新技術の創出」

平成20年度採択研究代表者

H24年度 実績報告

小島 正己

独立行政法人・産業技術総合研究所 健康工学研究部門
バイオインターフェース研究グループ・研究グループ長

BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出

§1. 研究実施体制

1) 独立行政法人 産業技術総合研究所（産総研）グループ

① 研究代表者

小島正己(独立行政法人産業技術総合研究所健康工学研究部門、研究グループ長)

② 研究項目

・BDNF 機能障害の分子病態の解明と難治性うつ病の診断・治療法の創出

2) 国立大学法人 広島大学（広大A）グループ

①主たる共同研究者

山脇成人(国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究院、教授)

② 研究項目

・難治性うつ病の病態機序の解明と新規診断法の開発に関する基礎・臨床的研究

3) 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター（神経セ）グループ

①主たる共同研究者

功刀浩(独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所、部長)

② 研究項目

・うつ病における HPA 系と BDNF 機能の役割に関する研究

4) 学校法人 北里研究所 北里大学（北里大）グループ

①主たる共同研究者

高橋正身(学校法人北里研究所北里大学医学部、教授)

② 研究項目

・モデルマウスを用いた難治性うつ病の病態機序の解明と新規診断法の開発

5) 学校法人 東京理科大学（東理大）グループ

①主たる共同研究者

古市貞一(学校法人東京理科大学理工学部、教授)

② 研究項目

・CAPS2によるBDNF分泌動態制御とうつ病神経ネットワーク障害の解析

6) 国立大学法人 広島大学 (広大B) グループ

①主たる共同研究者

岡本泰昌(国立大学法人広島大学大学院医歯薬保健学研究院、准教授)

② 研究項目

・脳画像解析法を用いた難治性うつ病の病態解明と新規診断法の開発

7) 自然科学研究機構 生理学研究所 –京都大学 (生理研–京大) グループ

①主たる共同研究者:高雄啓三

(自然科学研究機構生理学研究所行動・代謝分子解析センター、特任准教授)

② 研究項目

・難治性うつ病モデルマウスの行動学的解析

§ 2. 研究実施内容

§ 2-1. 研究実施内容 チーム全体概要

本研究課題では、BDNFの前駆体(proBDNF)から成熟体(mBDNF)へのプロセッシング障害および分泌障害がうつ病難治化を引き起こすと仮定し、基礎研究者と精神科医の連携チームが難治性うつ病の分子病態の解明とその診断技術と治療法の開発を目指している。平成24年度は、平成23年度までの研究成果(論文発表、特許出願等)および本プロジェクトに対する中間評価コメントおよび意見交換をもとに、「難治性うつ病に対する診断・治療へ向けた新技術の創出」をより一層推進するための開発研究を行ってきた。本年度見出された新たな科学的英知と開発された新技術は多数であったが、その代表的成果を概要する。

研究代表者のグループは、BDNFプロセッシング障害マウスの抗うつ薬抵抗性を確かにし、マウスの内部表現型を定量的に明らかにし、論文投稿や学会発表を行った。さらには、提案時から想定外に発展してきた研究成果をもとに、国内発うつ病迅速診断機器の開発を国内企業と共に行った。分担チームからは、自由行動マウスの脳内proBDNFの放出量をリアルタイムに決定しうる高感度技術の開発(北里大学)、抗うつ薬抵抗性うつ病に対する認知行動療法の作用メカニズムとして、前帯状回、内側前頭前野などの脳活動を捉える技術の開発(広島大学Bグループ)などが進捗し、難治性うつ病脳における脳活動とproBDNF、グルココルチコイドを始めとするバイオマーカー候補をprospectiveにつなぐ新しい治療診断手法の開発が最終年度には達成できるよう本プロジェクト研究をさらに加速させる。

§ 2-2. 研究実施内容 グループ別

産業技術総合研究所 (産総研) 小島グループ

1. BDNFプロセッシング障害マウスの細胞病態と抗うつ薬抵抗性

BDNF プロセッシング障害に伴う proBDNF の過剰から誘引される細胞障害等を解析し、SSRI 抗うつ薬に対する抵抗性、ストレスホルモンであるコルチコステロンの血中濃度の恒常的上昇とそれに伴う副腎湿重量の増加、BDNF アンチセンス RNA の発現増加などを見出し、その定量解析結果を論文としてまとめた(A-1 リバイス中)。これらの結果は、本モデルマウスの抗うつ薬抵抗性モデルマウスとしての新規性、proBDNF/p75 シグナリングとうつ様行動とストレスとの関係、さらにはうつ病仮説に新たな創薬ターゲット・バイオマーカーとしての役割を示唆する。

2. BDNF pro-peptide の生理機能の解析

proBDNF→mature BDNF+BDNF pro-peptide というプロセッシング反応は、多くの成長因子の活性化に共通するメカニズムであるが、mBDNF と同時に産生される pro-peptide の生理機能の研究は進んでいない。産総研グループは、pro-peptide に対する抗体、組換え型を用いた研究から、2点を見出した。BDNF の発見者である Y.-A. Barde との共同研究により、内在性 BDNF pro-peptide がシナプス前部に存在することを示した(A-2)。放出された BDNF pro-peptide はシナプス伝達の長期抑圧を促進する因子であること、そのメカニズムとして、p75 を介するシグナル伝達が重要であること、一塩基多型による配列中のアミノ酸置換(Val66Met)は BDNF pro-peptide の生理作用を変えることを見出した(A-3 リバイス中)。研究代表者は、BDNF 遺伝子上の一塩基多型の機能解析を進めてきた。本クレスト研究から見出した新たな研究展開を含め、この common variation の脳機能における役割は注目される(A-4)。

3. BDNF 迅速測定機器の開発:震災復興技術イノベーション創出実証研究事業

BDNF pro-peptide 研究(A-2,3)および CREST 研究成果としての特許出願(特願 2010-123957)を用いたバイオセンサーチップの開発を東北大学との共同研究により論文化した(A-5)。また、このような機器開発の背景となりうる BDNF 研究について論文化を行った(A-6)。これらの成果をもとに国内企業と共に日本発うつ病迅速診断機器の開発を開始し、現在はその実証試験を行なっている(経産省、東北震災復興技術イノベーション創出実証研究事業)。

広島大学大学院(広大 A) 山脇グループ

1. 末梢血由来 DNA メチル化解析

本年度もこれまで同様に、BDNF 遺伝子エクソン 1 のプロモーター領域の DNA メチル化プロファイルの解析を、MassARRAY (SEQUENOM 社)を用いて計測した。うつ病群(未治療うつ病 23 例・抗うつ薬治療中 18 例)と、健康対照者 18 例、薬物治療中の統合失調症 40 例を対象に解析し、メチル化のプロファイルが 3 群間で異なることを発見した。

Serotonin transporter (5-HTT)遺伝子のエクソン 1 を含むプロモーター領域 (799 bp, 86 CpG)の DNA メチル化を、未治療うつ病 20 例・健康対照者 20 例で解析したが、BDNF とは異なり 2 群を分類することは出来なかった。

2. 血中 pro-BDNF、BDNF 濃度測定

難治性うつ病血中バイオマーカーの開発を目的とし、血中 pro-BDNF および BDNF 濃度測定系の開発を進めた。産総研・小島代表チームおよび北里大・高橋分担チームが開発した複数の pro-BDNF および BDNF 抗体を用いて、血中 pro-BDNF および BDNF 測定系の条件検討を進め、特異性と感度の点でより優れた測定条件を見出すことができた。本年度末に難治性うつ病

患者からの血清と血漿の調製を開始した。さらには、電気痙攣療法のモデル動物を用いて、BDNF 分子群の産生過程を生化学的に解析する実験系を構築し、痙攣療法と分子群の増加の関係を見いだした (B-1)。

国立精神・神経医療研究センター (神経セ) 功刀グループ

1. うつ病におけるストレスホルモン (視床下部—下垂体—副腎系) と BDNF の役割に関する検討に関する成果

ストレス反応で重要な視床下部—下垂体—副腎系の機能亢進を示すうつ病患者と過剰抑制を示す患者では、気質・性格傾向が異なることを明らかにした (C-1)。これは、HPA 系の反応指標ないしグルココルチコイドレベルが難治性などのうつ病類型化に役立つことを示唆する。

BDNF の特異的受容体である TrkB とグルココルチコイド受容体 (GR) とが相互作用することを細胞レベルで示してきたが、拘束ストレスを用いたうつ病動物モデルで、ストレス下ではグルココルチコイド受容体発現量が減少しており、これによって BDNF の機能低下を来している可能性が示唆された (C-2)。

NMDA 受容体拮抗薬は統合失調症を引き起こす反面、うつ病の特効薬であるという報告もあり、その BDNF 機能との関連が注目される。われわれは、NMDA 受容体拮抗薬であるフェンシクリジン (PCP) によって、BDNF の細胞外放出が抑制され、BDNF が一時的に細胞内に蓄積すること、それによって PCP は神経突起伸長やスパイン形成を阻害することを明らかにした (C-3)。グルココルチコイドによって障害された BDNF 機能が、FGF-2 によって機能回復すること、そのメカニズムについて明らかにした (論文準備中)。

2. 難治性うつ病 (=従来の抗うつ薬に反応しないうつ病) のメカニズムとそれへの対処についての成果

抗うつ薬への反応性を規定する分子についてゲノムワイド関連解析を行い、神経可塑性 (突起伸長やシナプス形成) を規定する CUX1 を同定した (C-4)。従って、CUX1 は難治性と関連することを明らかにした。双極性障害はうつ病の中でも難治であることが知られているが、そのリスク遺伝子である CACNA1C が認知機能障害のリスクと関連することを見出した (C-5)。気分障害患者の中でも統合失調症型性格傾向がある者や統合失調症の遺伝負因をもつ者は、認知機能障害が重篤であることを示した (C-6)。われわれは、かつてドーパミンアゴニストは海馬の BDNF の発現を上昇させることを明らかにしたが、難治性うつ病 17 例に対する臨床試験により、ドーパミン作動性アゴニストのプラミペキソースが、難治性うつ病に対して有効であることを示した (C-7)。

P 糖タンパクは、脳血液関門においてグルココルチコイドを脳から排出する役割を果たすことが知られているが、このタンパクをコードする ABCB1 遺伝子の機能低下型がうつ病発症のリスク遺伝子となることを見出した (C-8)。難治性うつ病のマーカールと関連する末梢血遺伝子発現について明らかにするために、白血球中の遺伝子発現を規定する遺伝子多型についてゲノムワイドに探索し (eQTL study)、107 の遺伝子発現—遺伝子多型を同定した。これは、バイオマーカー研究に極めて有用なデータベースとなる (C-9)。

北里大学（北里大）高橋グループ

1. 抗 BDNF 抗体の作成

北里大学グループは、クレストチーム全体が用いる抗体の作製および評価系の作成の役割を行っている(D-1)。昨年度までに proBDNF と mature BDNF の定量や、免疫組織化学、細胞染色に用いることができるポリクローナル抗体やモノクローナル抗体の作成が完了した。しかし proBDNF 抗体はプロセッシング後に切り出される pro ペプチドも認識するため、免疫組織化学でプロセッシング過程を調べるには不十分である。このためプロセッシングでの切断部位の前後 11 アミノ酸を含むペプチドを抗原としてマウスモノクローナル抗体の作成を試みた。ELISA によるスクリーニングで 3 つの強い陽性クローンを得たが、イムノブロットでは proBDNF を認識していなかった。このため現在 MHC タイプが異なる系統のマウスを用いてハイブリドーマの作成を進めている。

2. BDNF のプロセッシング過程の解析

NGF で分化誘導をかけた PC12 細胞に BDNF を強制発現させ、プロセッシングの過程を作成した BDNF 抗体を用いた細胞染色法で解析した。トランスフェクション後 24 時間では大部分の細胞は proBDNF にのみ陽性で、mature BDNF 抗体とは反応しなかったが、一部の細胞ではゴルジ様の構造に mature BDNF 陽性反応が認められ、プロセッシングがある程度はゴルジ体でも起こることが示唆された。発現後 48 時間では、大部分の発現細胞が proBDNF および mature BDNF のどちらにも陽性反応を示すようになり、特に神経突起の先端に強い陽性反応が認められた。しかし proBDNF と mature BDNF の陽性反応には部分的には一致しないことから、プロセッシングの過程が異なる小胞が混在することが示唆された。さらに培養条件に依存してプロセッシングの効率が大きく変化する可能性も見出された。

3. PC12 細胞からの proBDNF の放出

BDNF を発現させた PC12 細胞に高 K⁺刺激やイオのマイシン処理を加えると、細胞外液に proBDNF と mature BDNF の顕著な遊離が引き起こされた。放出量をそれぞれの細胞内含量で割りつけた%値は mature BDNF に比べ proBDNF のほうが5~10倍も多く、貯蔵された小胞の放出効率に違いがあることが示唆された。さらに NGF を作用させると数分以内に proBDNF の有意な放出が引き起こされることも見出された。

4. 自由行動マウスの脳での proBDNF の放出測定

Atmos LM マイクロダイアリンスプローブを BDNF が高発現している SNAP-25 ノックインマウスの海馬に挿入し、自由行動化での proBDNF の遊離を測定した。高 K⁺刺激を加えると著しい proBDNF 遊離の増加が認められた。更に詳細な解析が行えるよう、現在 ELISA 法の高感度化を進めている。さらには、SNAP-25 変異マウスの行動異常の実態を網羅的に解析した(D-2)。

東京理科大学－理化学研究所（東理大－理研）古市グループ

東京理科大グループは、有芯小胞の分泌調節分子 CAPS を基軸として、BDNF の分泌異常とうつ病の難治化について研究を実施した。H24 年度は、自閉症患者で検出した CAPS2 のエクソン 3 (111 アミノ酸) を欠失する稀な選択的スプライシング亜型を発現するマウスモデル (CAPS2-dex3) を作製し、表現型解析を行った(E-1)。細胞レベルでは、小脳、大脳皮質、

海馬において、欠失型 CAPS2 が軸索に分布せず、軸索における BDNF の局在や分泌も著減することがわかった。行動レベルでは、社会的な相互作用が減少するだけではなく、新奇環境下での適応性の低下および不安行動の亢進も明らかになった（多数のマスコミで報道）。さらに、コピー数多型のモデルマウスとして CAPS2 ヘテロの行動解析を実施し、やはり不安の亢進を確認した(E-2)。さらには、CAPS2 による軸索からの BDNF の分泌促進が失われるマウスモデルの作製に成功した。この結果、軸索からの BDNF 分泌レベルが低下し、不安の増加を発症することが明らかとなり、情動行動における CAPS2-BDNF の重要性が示された(E-2)。BDNF の Val66Met 変異における細胞内分布の異常と精神疾患との関連が示唆されている事を考えると、この変異マウスではストレスに対する脆弱性が高まっている可能性があり、今後、うつ様行動との関係から解析を進める方針である。

広島大学大学院（広大 B）岡本グループ

MRI を用いた脳画像解析法により BDNF 機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の病態解明と血中 proBDNF 測定と画像診断法を組み合わせた新規診断法の開発を目的とする。平成 24 年度は昨年度に基礎検討を行った 3T MRI を用いて、未治療から縦断的に評価し難治化したうつ病に対する研究(prospective study)を開始した。治療開始 6 ヶ月後にうつの重症度評価より難治性を判断した結果、67 例の参加者の内、16 例が 6 ヶ月経過し、7 例にうつ症状が存在した。引き続いて症例の蓄積を行うと共に、現在、難治化(6 ヶ月後)と考えられる症例を対象として proBDNF および脳画像解析を行い、両データの関連性を検証している。すでに 2 種類以上の抗うつ薬に治療抵抗性を示したうつ病の脳画像解析(retrospective study)から、健常対照者と比べて抗うつ薬抵抗性うつ病において、海馬と前帯状回の体積が減少していること、安静時の脳活動(Low-frequency oscillations)が前帯状回、中心前回などの領域で低下していることが明らかになった。今年度は、薬物治療抵抗性うつ病に対して非薬物療法(精神療法)を行い、うつ病に特異的な自己関連づけ認知の改善とその脳内機構の変化を明らかにした(F-1)。また、抗うつ薬抵抗性うつ病に対する認知行動療法の作用メカニズムとして、前帯状回、内側前頭前野などの脳活動が重要であること(F-2)、また、うつ病で重要とされる複数の脳領域に対応した脳賦活課題の作成し、課題の妥当性や生理的意義を発表した(F-3, 4)。

生理学研究所（生理研）高雄グループ

産総研グループが有する BDNF プロセッシング障害マウスのうつ様行動の実験系および認知行動に関する行動解析系を確立した。産総研グループと共に行った行動解析の結果、ストレス、proBDNF、抗うつ薬抵抗性の 3 者の関係を初めて示した(A-1)。さらに本グループは、行動異常を網羅的に調べる「網羅的行動テストバッテリー」を用い、約 10 年にわたり精神疾患のモデルマウスの探索を行っています。これまでに 160 系統以上を解析した結果、Schnurri-2 遺伝子欠損(Shn-2 KO)マウスが作業記憶と呼ばれるタイプの記憶や、社会的行動の異常など、統合失調症患者で見られる症状(主として認知障害や陰性症状)とそっくりな行動異常を示していることを見出した。このマウスの脳を解析したところ、遺伝子発現パターンが統合失調症患者の死後脳と酷似していたほか、パルバルミン陽性細胞数の減少や脳波の異常など統合失調症患者の脳で報告されている特徴の多くを持っていました。さらに、Shn-2 KOマウスの脳で慢性的で軽度な炎症

が起きていること、脳の一部(海馬歯状回)が未成熟な状態にあることを発見した(G-1)。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

産業技術総合研究所(産総研) 小島グループ

- A-1. H. Komatsu, H. Kumanogoh, K. Takao, K. Katoh, M. Y. Takami, Otsuka, T. Mizui, T. Hara, H. Koshimizu, T. Miyakawa, L. Bai, M. Kojima, Pathological role of proBDNF in depression, revision.
- A-2. S. Dieni, T. Matsumoto, M. Dekkers, S. Rauskolb, M. Ionescu, R. Deogracias, E. D. Gundelfinger, M. Kojima, S. Nestel, M. Frotscher, Y.-A. Barde, BDNF and its pro-peptide are stored in presynaptic dense core vesicles in brain neurons, *Journal of cell Biology*, 2012, vol. 196 no. 6 775-788. doi: 10.1083/jcb.201201038
- A-3. K. Uegaki, Y. Ishikawa, T. Mizui, M. Nobuhara, T. Hirokawa, T. Hara, S. Suzuki, M. Takahashi, S. Shiosaka, C. Itami, H. Kumanogoh, M. Kojima, The BDNF pro-peptide is a novel facilitator of hippocampal LTD and the biological action is modulated by a common BDNF polymorphism Val66Met, revision.
- A-4. Y. Ishikawa, M. Kojima, The role of brain-derived neurotrophic factor as a modulator of synaptic plasticity, *Brain Aging, Therapeutic Interventions*, 2012, doi: 10.1007/978-94-007-5237-5
- A-5. K. Tawa, M. Satoh, K. Uegaki, T. Hara, M. Kojima, H. Kumanogoh, H. Aota, Y. Yokota, T. Nakaoki, M. Umetsu, H. Nakazawa, I. Kumagai, Rapid and sensitive detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) with a plasmonic chip, *JJAP*, in press
- A-6. T. Mizui & M. Kojima, Cell biology of BDNF and synaptic plasticity: new insights and perspectives for the understanding of brain disorders, *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*, in press

広島大学大学院(広大 A) 山脇グループ

- B-1. Segawa M, Morinobu S, Matsumoto T, Fuchikami M and Yamawaki S: Electroconvulsive seizure, but not imipramine, rapidly up-regulates pro-BDNF and t-PA, leading to mature BDNF production, in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16: 339-350, 2013. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.033

国立精神・神経医療研究センター(神経セ) 功刀グループ

- C-1. Horii H, Teraishi T, Sasayama D, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H.

- Relationship of temperament and character with cortisol reactivity to the combined dexamethasone/CRH test in depressed outpatients. *J Affect Disord.* 2013 May;147(1-3):128-36. doi: 10.1016/j.jad.2012.10.022.
- C-2. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012 Oct 1;39(1):112-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018.
- C-3. Adachi N, Numakawa T, Kumamaru E, Itami C, Chiba S, Iijima Y, Richards M, Katoh-Semba R, Kunugi H. Phencyclidine-Induced Decrease of Synaptic Connectivity via Inhibition of BDNF Secretion in Cultured Cortical Neurons. *Cereb Cortex.* 2013 Apr;23(4):847-58. doi: 10.1093/cercor/bhs074.
- C-4. Sasayama D, Hiraishi A, Tatsumi M, Kamijima K, Ikeda M, Umene-Nakano W, Yoshimura R, Nakamura J, Iwata N, Kunugi H. Possible association of CUX1 gene polymorphisms with antidepressant response in major depressive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2012 May 15. doi: 10.1038/tpj.2012.18.C-2.
- C-5. Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K, Tatsumi M, Arima K, Kunugi H. Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Sci Rep.* 2012;2:634. doi: 10.1038/srep00634.
- C-6. Hori H, Matsuo J, Teraishi T, Sasayama D, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Hattori K, Hashikura M, Higuchi T, Kunugi H. Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord.* 2012 Dec 15;142(1-3):225-32. doi: 10.1016/j.jad.2012.04.031.
- C-7. Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:372474. doi: 10.1100/2012/372474.
- C-8. Fujii T, Ota M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Yamamoto N, Hashikura M, Tatsumi M, Higuchi T, Kunugi H. Association between the functional polymorphism (C3435T) of the gene encoding P-glycoprotein (ABCB1) and major depressive disorder in the Japanese population. *J Psychiatr Res.* 2012 Apr;46(4):555-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.012.
- C-9. Sasayama D, Hori H, Nakamura S, Miyata R, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Yamamoto N, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Identification of single nucleotide polymorphisms regulating peripheral blood mRNA expression with genome-wide significance: an eQTL study in the Japanese population. *PLoS One.*

2013;8(1):e54967. doi: 10.1371/journal.pone.0054967.

北里大学(北里大) 高橋グループ

- D-1. Iida Y, Yamamori S, Itakura M, Miyaoka H, Takahashi M (2013) Protein phosphatase 2A dephosphorylates SNAP-25 through two distinct mechanisms in mouse brain synaptosomes. *Neurosci Res*, 75, 184-189. doi: 10.1016/j.neures.2013.01.002.
- D-2. Ohira K, Kobayashi K, Toyama K, Nakamura HK, Shoji H, Takao K, Takeuchi R, Yamaguchi S, Kataoka M, Otsuka S, Takahashi M, Miyakawa T. (2013) Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. *Mol Brain* 6, 12. doi: 10.1186/1756-6606-6-12.

東京理科大学(東理大) 古市グループ

- E-1. Sadakata, T., Shinoda, Y., Oka, M., Sekine, Y., and Furuichi, T., "Autistic-like behavioral phenotypes in a mouse model with copy number variation of the CAPS2/CADPS2 gene", *FEBS Lett.* 587, pp.54-59, 2013
doi: 10.1016/j.febslet.2012.10.047.
- E-2. Sadakata T., Shinoda, Y., Oka, M., Sekine, Y., Sato, Y., Saruta, C., Miwa, H., Tanaka, M., Itohara, S., and Furuichi, T., "Reduced axonal localization of a Caps2 splice variant impairs axonal release of BDNF and causes autistic-like behavior in mice", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, pp.21104-21109, 2012 doi: 10.1073/pnas.1210055109,

広島大学大学院(広大 B) 岡本グループ

- F-1. Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Okada G, Kunisato Y, Yoshino A, Ueda K, Suzuki SI, Yamawaki S. "Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing" *Social Cognitive and Affective Neurosciences* (Epub ahead of print)
- F-2. Kunisato Y, Okamoto Y, Ueda K, Onoda K, Okada G, Yoshimura S, Suzuki S, Samejima K, Yamawaki S. "Effects of depression on reward-based decision making and variability of action in probabilistic learning" *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(4), 1088-94, 2012 doi: 10.1016/j.jbtep.2012.05.007.
- F-3. Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, Shishida K, Yoshimura S, Kunisato Y, Demoto Y, Okada G, Toki S, Yamashita H, Yamawaki S. "Sadness enhances the experience of pain and affects pain-evoked cortical activities: an MEG study" *Journal of Pain*, 13(7), 628-35, 2012 doi: 10.1016/j.jpain.2011.12.005.
- F-4. Yamawaki S, Okada G, Okamoto Y, Liberzon I. "Mood dysregulation and

stabilization: perspectives from emotional cognitive neuroscience" International Journal of Psychopharmacology, 15(5), 681-94, 2012 doi: 0.1017/S1461145711000757.

生理学研究所(生理研) 高雄グループ

G-1. Takao K, Kobayashi K, Hagihara H, Ohira K, Shoji H, Hattori S, Koshimizu H, Umemori J, Toyama K, Nakamura HK, Kuroiwa M, Maeda J, Atsuzawa K, Esaki K, Yamaguchi S, Furuya S, Takagi T, Walton NM, Hayashi N, Suzuki H, Higuchi M, Usuda N, Suhara T, Nishi A, Matsumoto M, Ishii S, Miyakawa T, 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, Neuropsychopharmacology. 2013 Feb 6. doi: 10.1038/npp.2013.38.

(3-2) 知財出願

① CREST 研究期間累積件数(国内 3件)