

200/0645

厚生科学研究研究費補助金
脳科学研究事業

感情障害の発症脆弱性としての
神経発達・神経再生機能障害に関する基礎的並びに臨床的研究
(課題番号 H13-脳-004)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 三國雅彦
(群馬大学医学部神経精神医学講座)

平成14年3月

目 次

I.	総括研究報告書	1
	感情障害の発症脆弱性としての神経発達・神経再生 機能障害に関する基礎的並びに臨床的研究 三 國 雅 彦	
II.	分担研究報告書	
1.	感情障害の発症脆弱性の分子基盤と病態形成機序 の解明に関する研究 三 國 雅 彦	16
2.	感情障害剖検脳の細胞構築学的異常に関する研究 池 田 研 二	19
3.	躁うつ病における膜受容体からの細胞骨格への シグナル伝達異常に関する研究 白 尾 智 明	22
4.	海馬でのニューロステロイド合成と作用に関する 研究 川 戸 佳	26
5.	うつ病におけるグルココルチコイドホルモン受容 体異常の検討 渡 辺 義 文	29
6.	動物モデルを用いた躁うつ病の再発脆弱性に関する 研究 加 藤 忠 史	32
7.	抗うつ薬の奏効機転としての神経回路網再編に関 する研究 山 田 光 彦	35
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV.	資 料	43

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

感情障害の発症脆弱性としての神経発達・神経再生機能障害に関する
基礎的並びに臨床的研究

主任研究者 三國 雅彦 群馬大学医学部神経精神医学講座教授

研究要旨 機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳で器質的な異常の存在を示す知見が得られ、神経細胞の移動異常のような神経発達期の障害の可能性が示唆された。また、成人脳の神経新生を病理標本から評価する方法を確立し、更に神経新生に影響する可能性のある神経ステロイドの合成酵素系を海馬で証明した。

【分担研究者】

三國 雅彦

群馬大学医学部神経精神医学講座教授

池田研二

東京都精神医学総合研究所

老年精神医学研究部門 参事研究員

白尾智明

群馬大学医学部附属行動医学研究施設

行動分析学 教授

川戸 佳

東京大学大学院総合文化研究科

広域科学 教授

渡辺義文

山口大学医学部高次神経科学講座

教授

加藤忠史

理化学研究所脳科学総合研究センター

精神疾患動態研究チーム

チームリーダー

山田光彦

昭和大学医学部精神医学教室 講師

A. 研究目的

本研究は脳画像学的に躁うつ病などの感情障害で高率に認められる前頭前野並びに海馬などの辺縁系の機能異常の基盤にある可能性のある神経病理学的異常を、特に神経発達や神経新生の面から解析することを目的としている。とくに、ストレスが海馬における神経新生を抑制することが知られているので、ストレス脆弱性の分子基盤を明らかにし、うつ病態形成のメカニズムを解明するとともに、その病態形成機序に根治的に作用する薬物療法を確立することを目指している。

B. 研究方法

A) 東京都精神医学総合研究所に保存されている、共同研究に供することが可能なうつ病死後脳と、非感情障害の病死者の病理解剖で得られた脳について、FDG-PET で明らかにされた糖代謝異常部

位である前頭前野や海馬などにおける細胞構築の異常の有無を検索する。また、新生した前駆神経細胞はチミジンのアナログである bromo-deoxyuridine (BrdU) を生前に投与しておく方法でしか捉えられていないが、通常の病理標本でも神経細胞の新生能を測定できる方法の確立を目指し、うつ病における神経新生の抑制の有無を明らかにする。

B) 未治療うつ病患者におけるデキサメサゾン/CRH負荷による視床下部-下垂体-副腎皮質系機能のフィードバック機能の抑制症例と非抑制症例での有意差のある脳部位を FDG-PET 検査に基づく SPM 解析で明らかにする。また、このフィードバック機能を担うグルココルチコイドホルモン受容体 (GC 受容体) の分子機序の解析の一助とするため、GC 受容体の , isoform の発現頻度を PCR を用いてうつ病患者と健康対照とで比較検討する。

C) 海馬の神経保護作用を有するエストラジオールが海馬で合成される可能性があるため、神経ステロイド合成酵素系の存在を免疫組織化学的に検索し、ラジオイムノアッセイ法で神経ステロイド合成の有無を検証する。

D) 躁うつ病の病態に関連する遺伝子の遺伝子改変動物を作成し、発症脆弱性モデル動物となるか、否かを検討する。また、各種うつ病治療法の奏効機転に関与する候補分子を differential cloning 法を用いて mRNA レベルで調査し、cDNA 全長の塩基配列を明らかにし、機能タンパク質のもつ生理学的機能を解明する。これらの結果を基に、新規の抗うつ薬療法の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

患者さん、その家族および正常対照者から承諾を得て行うこれらの研究について、各施設の倫理委員会や臨床試験委員会にプロトコルを提出し、承認を得る。十分な説明と書面による同意を得るとともに、検体は個人の非特定化に留意し、プライバシーの保護に万全を期し、研究への参加の意志の取り下げはいつでも可能であることとする。また、動物実験に際しては所属施設の動物実験倫理規定に従うこととする。

C. 研究結果

左側ブロードマン9野や海馬—海馬傍回の機能異常がうつ病態と関連することを明らかにしたので、その病態の基盤があると予想される神経病理学的異常の有無を検討した。池田らは感情障害8例、精神疾患の既往の無い対照8例、萎縮脳の対照としてハンチントン病4例を1%チオニン染色し、各症例のブロードマン9野の皮質幅をNIHイメージにより皮質面積/脳表長で求め、各群で比較したところ、ハンチントン病(23%減少)だけでなく、感情障害群(16%減少)でも対照群に比較して有意な平均灰白質幅の減少が確認された。この灰白質体積の減少の背後には細胞構築の異常があると考えられる。そこで上記の感情障害8例と正常対照6例の neuropeptide Y (NPY) 免疫染色標本でNPY陽性ニューロンの分布を指標に細胞構築過程の異常の有無を検討した。感情障害群では対照群に比較してNPY陽性ニューロンは皮質上層で少

なく、白質深層に多く分布する傾向が認められ、細胞遊走過程において介在ニューロンである NPY 陽性ニューロンが皮質上層にまで至らず、白質深層に留まる数が多い可能性が示唆された。また、神経新生の阻害の有無が本研究のもう一つの主要な課題であるが、三國らは G₀ 以外の細胞分裂期に核内に発現する Ki 67 タンパク質に対する抗体を用いた免疫組織化学的解析によりヒト海馬歯状回病理標本中に分裂中の細胞を発見した。その細胞特性を各種細胞マーカーに対する抗体を用いて二重染色し、ニューロフィラメント陽性で Ki 67 陽性の細胞を同定することができ、前駆神経細胞の新生を評価できる方法を確認することができた。しかし、この方法では細胞分裂後に移動を開始した前駆神経細胞や前駆グリア細胞は全く染まらないので、同定できないが、白尾らは神経細胞アクチン結合蛋白 drebrin (development-associated brain protein) がラット胎児期の神経細胞の移動時には強発現することを発見したので、成体脳での神経細胞移動時にも強発現するか、否かを検討中である。更に、これらの方法を用いてうつ病の既往の無い対照死後脳とうつ病死後脳とでの海馬歯状回における Ki 67 陽性細胞数や drebrin 強発現前駆神経細胞数の比較解析に着手している。

また、三國らは未治療うつ病者を対象としたデキサメサゾン/CRH 負荷による視床下部-下垂体-副腎皮質系機能のフィードバック機能検査での抑制症例と非抑制症例における FDG-PET での有意差のある脳部位が右海馬傍回であることを明

らかにした。このグルココルチコイド受容体 (GC 受容体) の機能異常の分子基盤を明確にすることが次の課題となるが、渡辺らは GC 受容体の α , β isoform の発現頻度を PCR を用いてうつ病患者と健康対照とで比較する予備的な検討をリンパ球を用いて開始した。非抑制との関連は不明であるが、うつ病で α/β isoform の発現比率が低下しているという結果を得ている。

さて、末梢血由来の副腎で合成される種々のステロイドホルモンよりはるかに高濃度の神経ステロイドが海馬において合成・分泌されている可能性が知られるようになり、エストラジオール E2 などは神経成長因子として作用し、神経細胞の成長や神経ネットワーク構築を促進することが知られている。また、不安緩和の神経ステロイドも合成される可能性があるため、ストレス刺激による神経新生の抑制にこの神経ステロイドが拮抗する可能性もあることになるが、海馬での完全なニューロステロイド合成酵素系の発現は確認されてはいなかった。しかし、川戸らは新鮮な急速凍結切片を使うことで、ラット海馬錐体神経細胞層や顆粒神経細胞層に沿って線状にチトクロム P450_{scc} が分布していることを発見し、さらに、ステロイド合成の酵素群、sulfotransferase・チトクロム P450_{17 α} ・チトクロム P450_{aromatase}・Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) が錐体神経細胞層や顆粒神経細胞に共存することを、抗体染色で証明した。また、発見した酵素群がシステムとして働いてニューロステロイドを産生していることを証明する為に、プレグネノロン・PREGS・エスト

ラジオール E2 の産生をラジオイムノアッセイ法で確認するとともに、HPLC 解析を用いて、³H-プレグネノロンから出発して ³H-DHEA が出来、³H-DHEA から出発して ³H-E2 が出来ることも証明した。

一方、加藤らは躁うつ病の病態に関連する遺伝子としてミトコンドリア遺伝子複製酵素を取り上げ、一塩基変異を導入して、校正機能を欠く変異体を作製し、トランスジェニック動物を作成することに成功した。この遺伝子改変動物の行動を調べ始めており、躁うつ病の発症脆弱性モデル動物となるか、否かを検討中である。また、山田らはラット脳から抗うつ薬関連遺伝子・EST 約 300 を differential cloning し、これらをスポットした独自の cDNA マイクロアレイを作成することに成功した。これらの候補遺伝子群の一部が軸索の伸展・退縮の調節、神経伝達物質の開口放出に関与する分子クラスターに分類されることが明らかとなった。さらに、これらの候補遺伝子群が神経回路網の再編といった神経可塑的变化に重要な役割を果たすことを、培養神経細胞をモデルにして証明した。

D. 考察

これらの研究成果はいずれもオリジナリティの高い新発見であり、機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳において器質的な異常の存在を明確にした貴重な成果であるといえる。特に、神経細胞の移動異常のような神経発達期の障害の可能性が示唆される知見が得られるとともに、成人脳の神経新生を病理標本で評価する方法を確立し、うつ病におけ

る神経新生の抑制の有無を明らかにする研究に着手することができた点は今後の展開に大いに期待することができる。

細胞分裂後に前頭前野に移動する前駆神経細胞や前駆グリア細胞はサルでは証明されているものの、ヒトでは全く報告されていないが今後、前頭前野に移動する前駆神経系細胞を抗 Ki 67 抗体や抗 drebrin 抗体を用いて明らかにすることができる可能性があり、ブロードマン 9 野における神経病理学的異常の発生機序を解明できる可能性がある。神経ステロイドの合成酵素群を発見したので、神経保護作用を有する神経ステロイド合成酵素の活性化因子を明らかにできれば、これらの病態を直接修復する薬物療法を開発できる可能性がある。更に、ミトコンドリア遺伝子変異の蓄積という表現型がこのトランスジェニック動物で見出すことができれば躁うつ病の病態モデルとなる可能性があり、このモデルを用いた新たな抗うつ・抗躁薬のスクリーニングができる可能性があり、また、抗うつ療法に共通した作用機序の一つが神経回路の再編であるとすると、この効果をスクリーニングする新たな手段を手に入れたことになる。

E. 結論

機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳で器質的な異常の存在が明らかとなり、神経細胞の移動異常のような神経発達期の障害の可能性が示唆される知見が得られるとともに、成人脳の神経新生を病理標本で評価する方法を確立し、うつ病における神経新生の抑制の有

無を明らかにする研究に着手することができた。感情障害の病歴を有する自殺者や病死者と、非感情障害の病死者の病理解剖脳についての研究プロトコールが各施設の倫理委員会や臨床試験委員会で承認され、関連協力機関の理解も得られてきているので、新たな病理解剖脳の収集の体制も整ってきている。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

T. Kimoto, S. Kawato, et al: Neurosteroid Synthesis by Cytochrome P450-containing Systems Localized in the Rat Brain Hippocampal Neurons. *Endocrinology* (2001) 142: 3578-3589.

Yamada M, et al: Induction of cysteine string protein after chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex. *Neuroscience Letters* (2001) 301:183-186.

Ikeda K, et al: Pick body-like inclusions in corticobasal degeneration differ from Pick bodies in Pick's disease. *Acta Neuropathol* (2002) 103: 107-114.

S. Kobayashi, T. Shirao, et al: Drebrin expression is increased in spinal motoneurons after axotomy. *Neurosci. Lett* (2001) 311: 165-168.

S. Kawato, et al: In *Methods in Enzymology*

"CYTOCHROME P450, PART C" (E. Johnson and M. Waterman) (2002) in press, "Histological and Metabolism Analysis of P450 in Brain"

2. 学会発表

Aihara M, Ida I, Majima T, Fukuda M, Mikuni, M.

Effects of antidepressant treatment on cerebral in patients with mood disorders, estimated by using 18F-FDG PET.

7th World Congress of Biological Psychiatry, 1-6, July 2001, Berlin, Germany

Ida I, Aihara M, Majima T, Mikuni, M.

Effects of antidepressant treatment on neuroendocrine dysfunction in patients with mood disorders.

7th World Congress of Biological Psychiatry, 1-6, July 2001, Berlin, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

感情障害の発症脆弱性としての神経発達・ 神経再生機能障害に関する 基礎的並びに臨床的研究

課題番号 H13-311-004

主任研究者 三國 雅彦(群馬大学精神科)

分担研究者 池田 研二(東京都精神研神経病理)

川戸 佳(東京大学大学院総合文化)

白尾 智明(群馬大学行動研)

渡辺 義文(山口大学精神科)

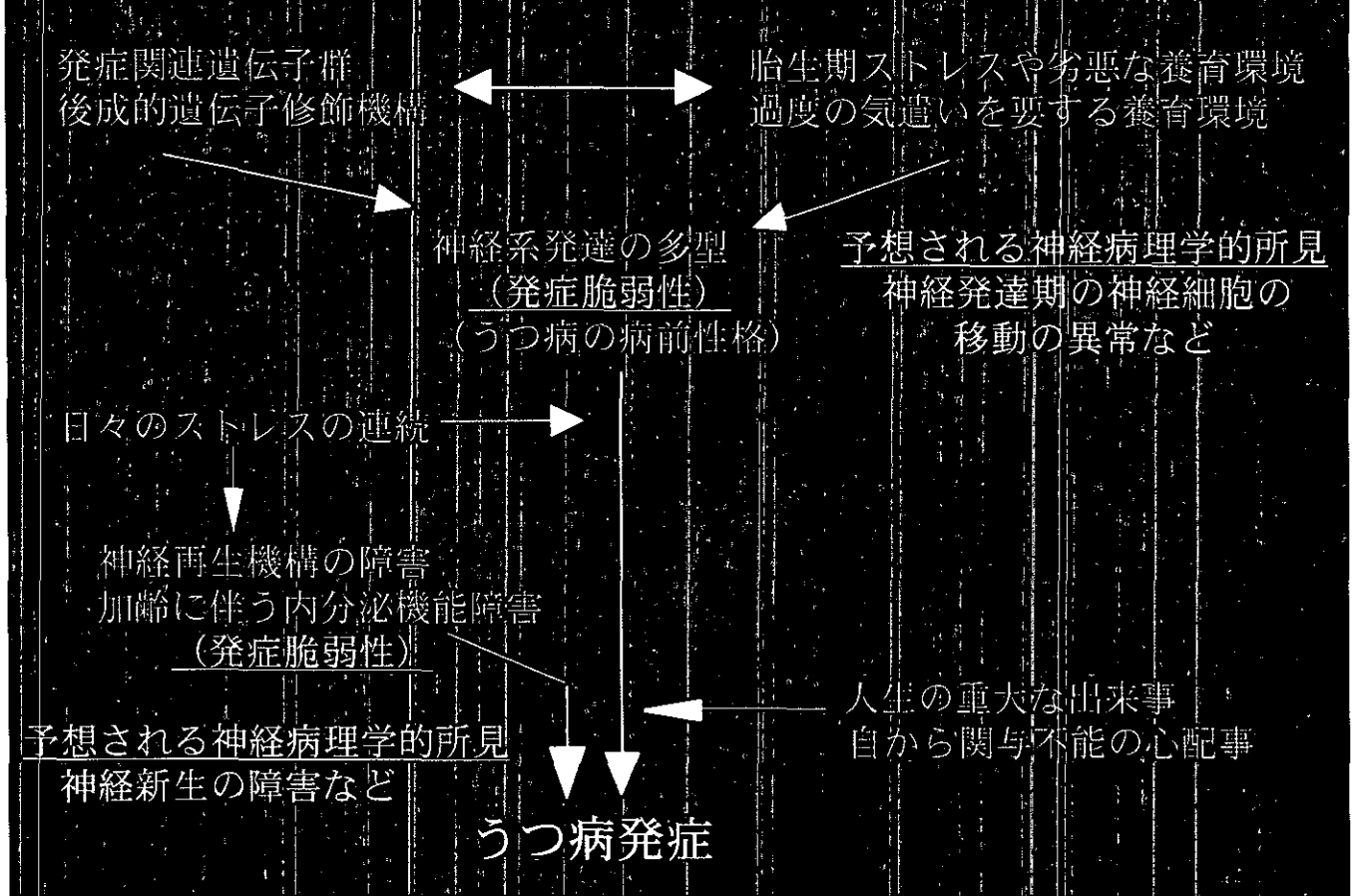
山田 清彦(昭和大学精神科)

加藤 忠史(理研脳科学センター)

感情障害は機能性精神障害であり、器質的な 異常は本当に存在しないのか？

- ストレスがグルココルチコイド受容体刺激を介して海馬歯状回の神経新生を阻害することが明らかにされている。高いコルチゾール血症で知られる感情障害に神経新生が抑制されている可能性がある。また、感情障害は初発年齢が50歳台に第二のピークがあるので、微小脳梗塞や内分泌機能異常などに基づく器質的な障害が存在している可能性がある。
- 抗うつ薬や気分安定剤の効果ははっきりしているのに、治りきらずに、世界中で多数の感情障害患者が加療中である。その障害のために苦しんでいる人数と期間を掛け合わせた障害人・年で一番の大きいのは全疾患中でうつ病である。このことは現在の抗うつ薬療法が根治療法とはなっておらず、感情障害の機能的な変動に対してコントロールができていないに過ぎないのではないのか？

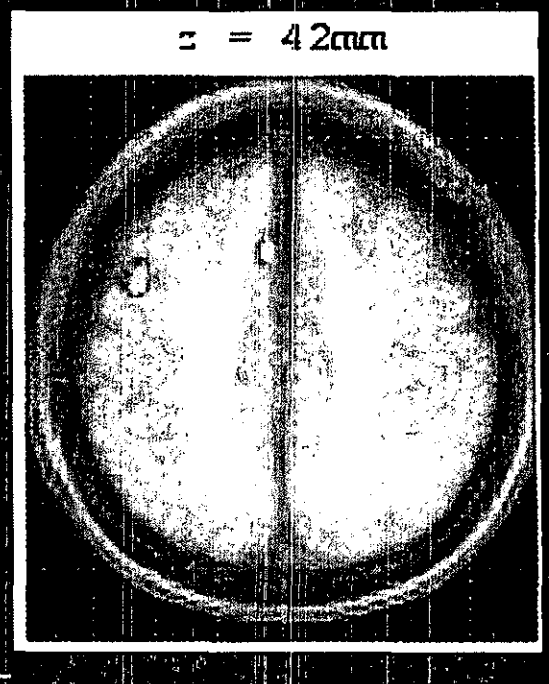
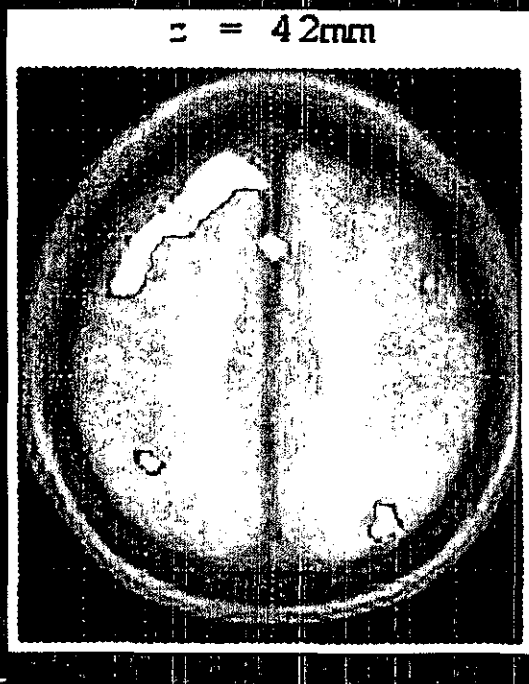
うつ病発症脆弱性とストレス状況因仮説



うつ病前頭前野におけるグルコース 取り込み機能の治療前後での変化

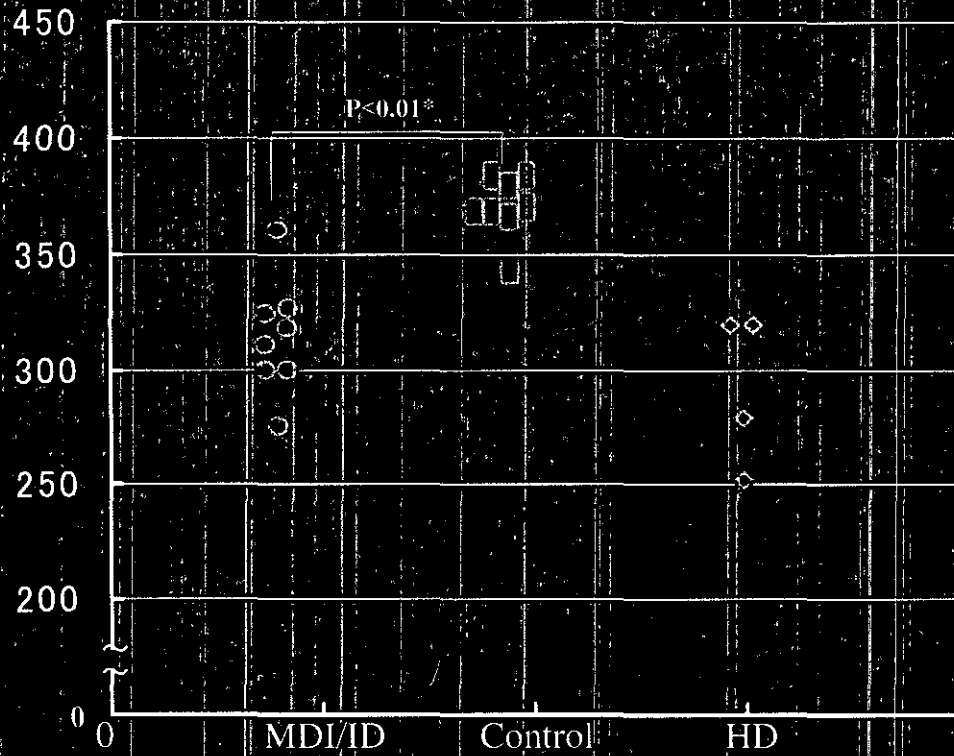
(治療前)

(治療後)



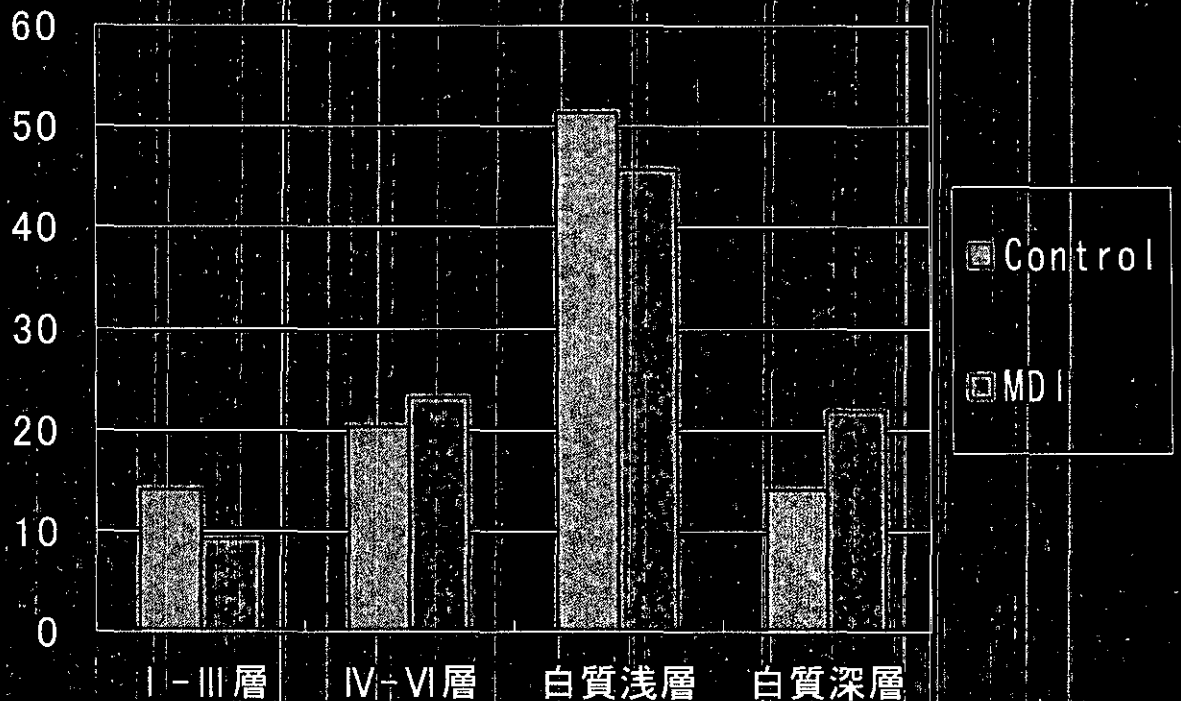
Comparison of cortical width between Manic Depressive Illness, Huntington Disease and Controls

Gross area / Length of cortical surface of Brodmann area 9



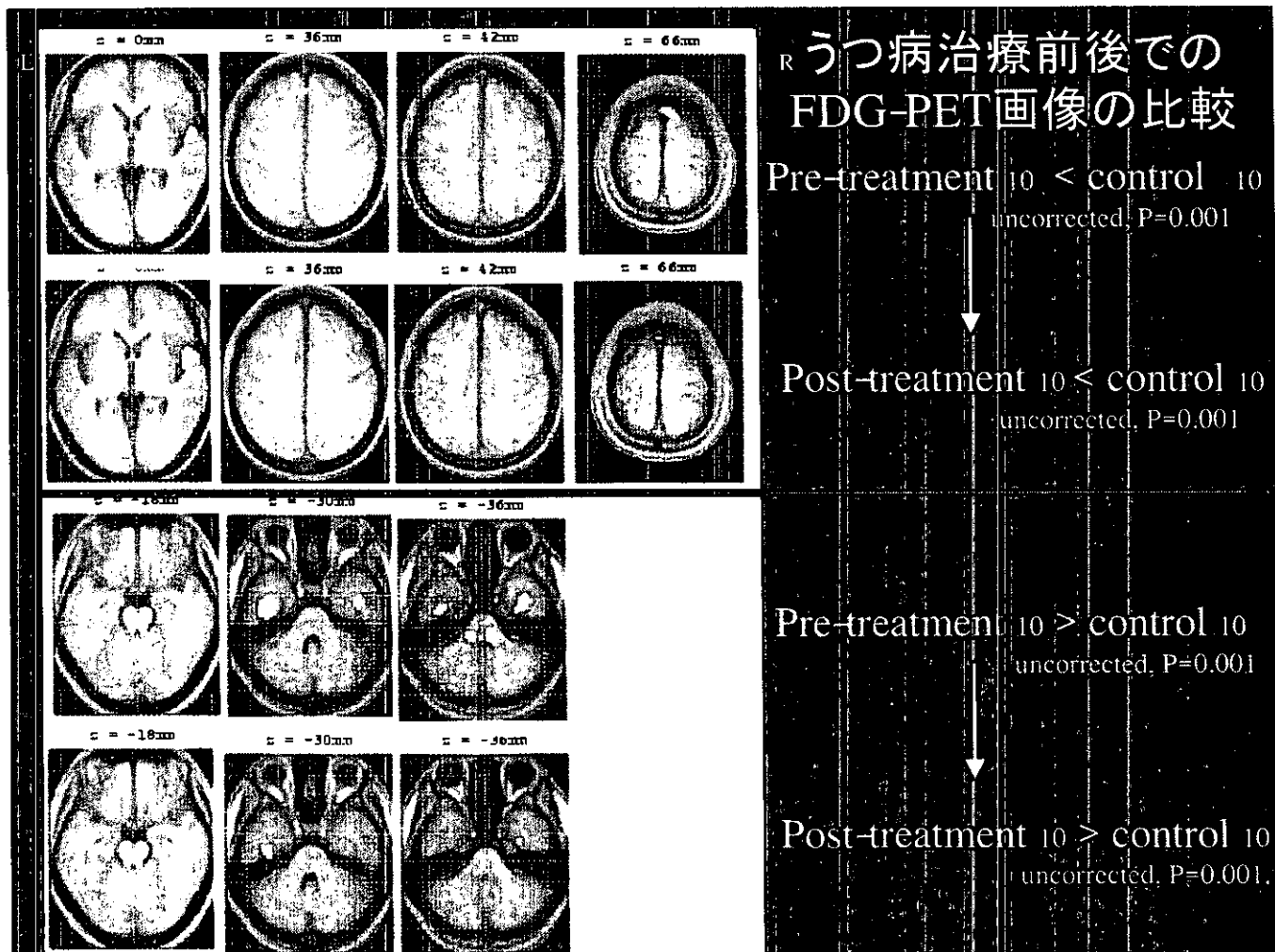
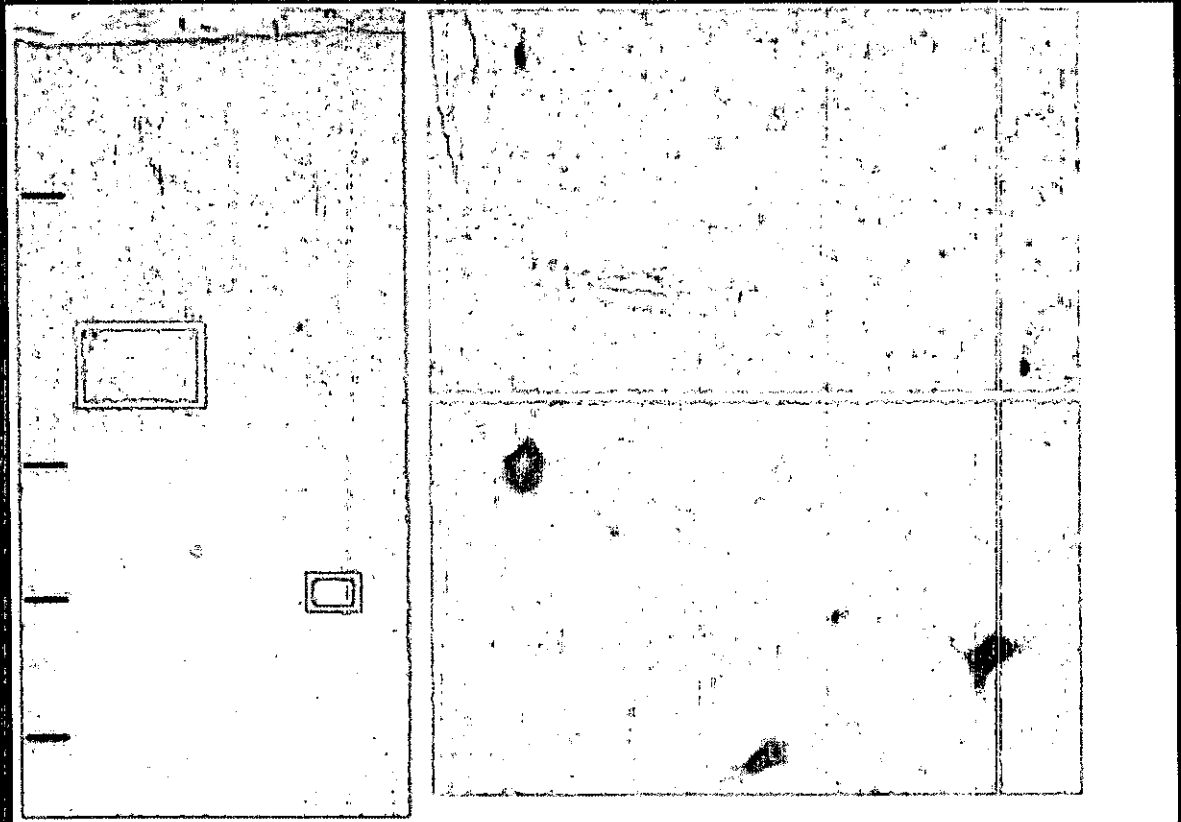
*Turkey-Kramer, Bonferroni/Dunn, Scheffe, Dunnett

NPY陽性神経細胞の前頭前野における分布からみた躁うつ病と正常対照との差異の傾向 (p<0.07)



脳回壁 谷部において各症例について皮質幅 3 mmの任意の 3箇所について計測。白質浅層：皮質直下から800 μ mまで、白質深層：800 μ m 1600 μ mまで (縦軸単位は%)

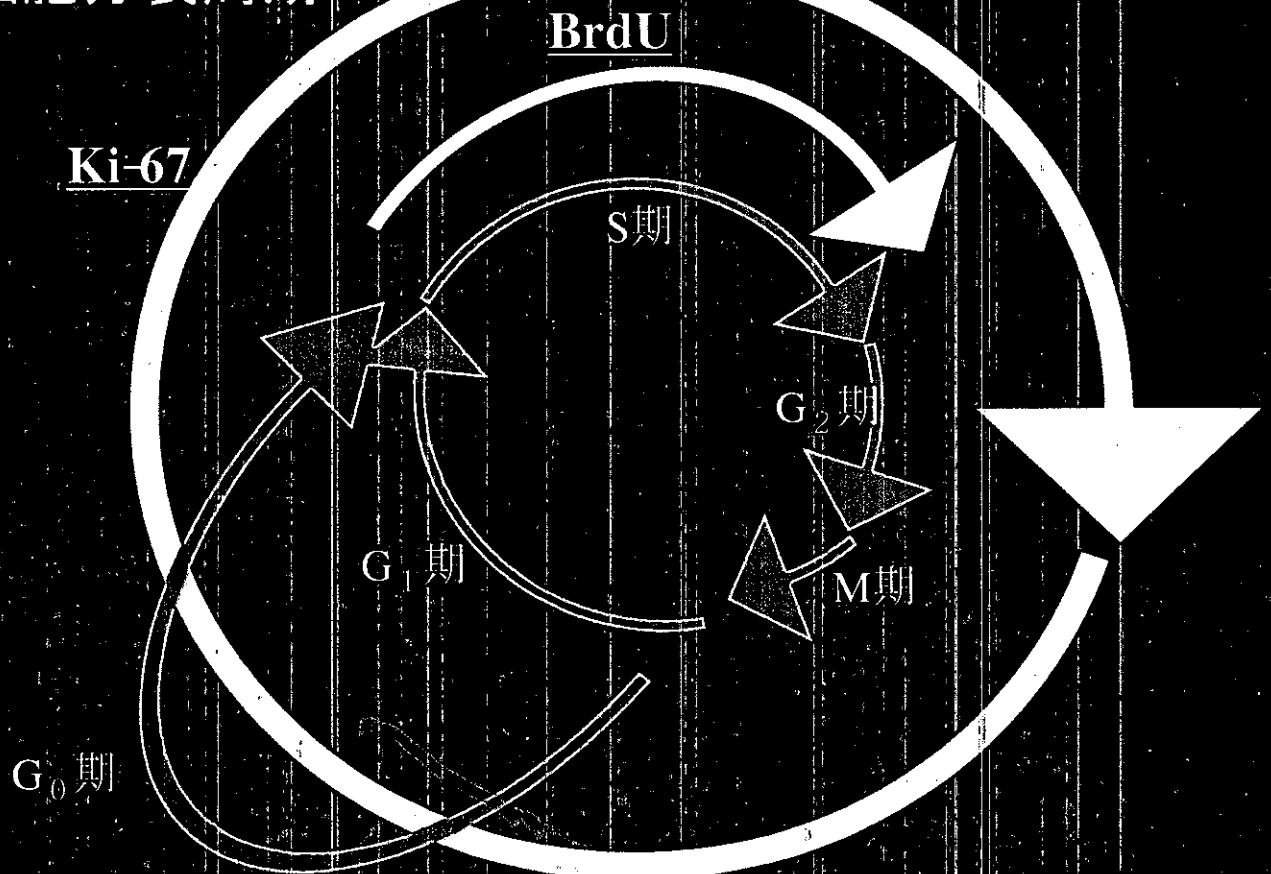
躁うつ病の前頭前野灰白質と白質におけるNPY陽性神経細胞の分布



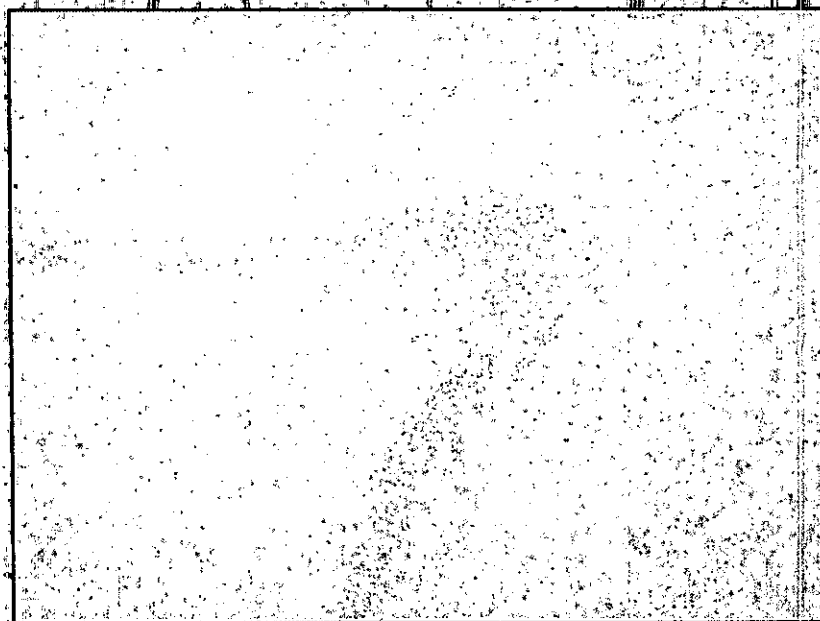
成年脳の神経新生の検索法の確立

- 従来からの方法はthymidine analogueであるbromodeoxyuridine (BrdU) を生前に投与し、細胞分裂に伴うDNAの合成を指標として、死後脳切片を免疫組織化学的に染色して神経新生を検索している。この方法ではがん細胞の分裂する速度を測定するなどのために、BrdUを投与されている症例しか神経新生を検索できない。
- われわれは前駆神経細胞の分裂と移動の期間に特異的に発現するタンパク質を指標とした免疫組織化学的染色で、神経新生の検索法を確立できないかを試みた。

細胞分裂周期

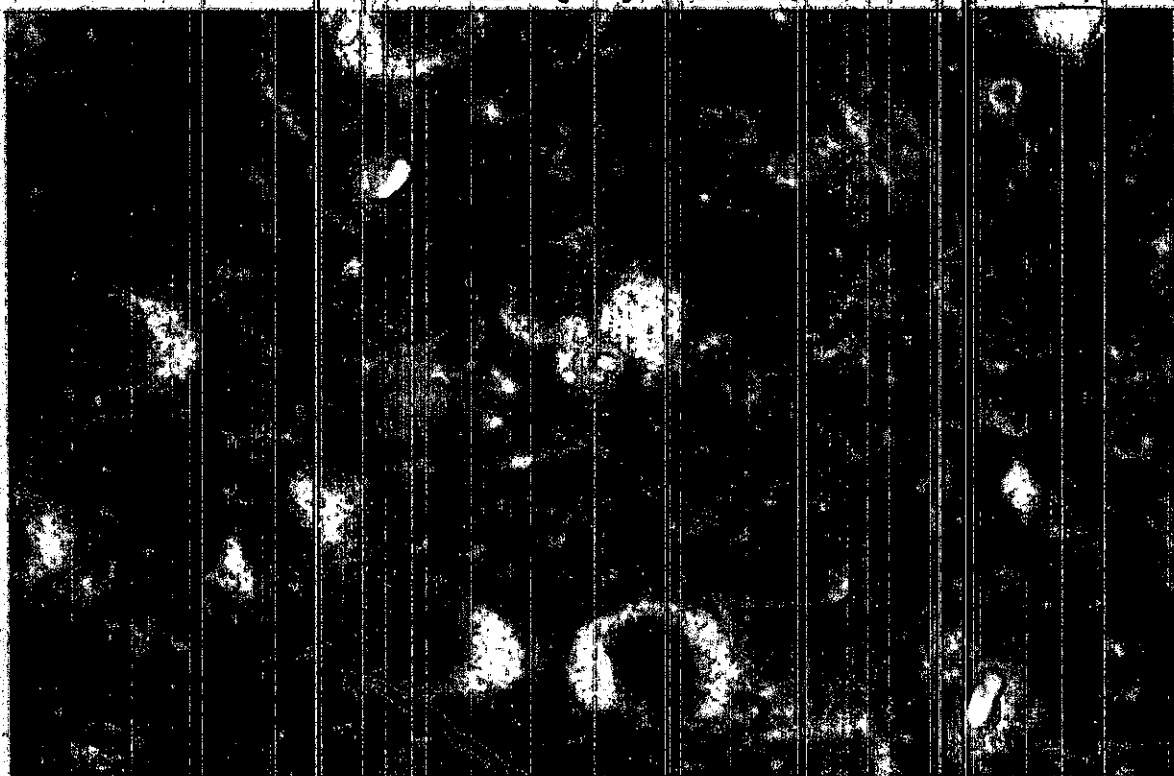


精神障害の既往の無いヒト死後脳の海馬
歯状回におけるKi 67陽性細胞



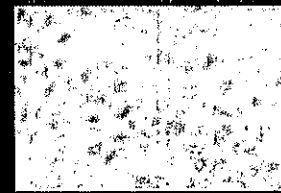
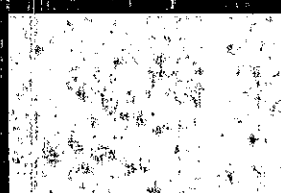
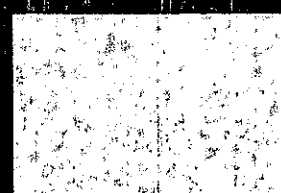
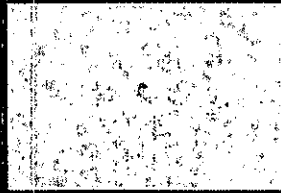
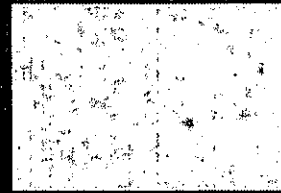
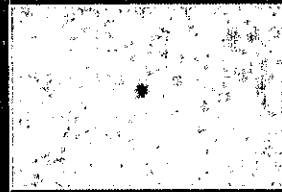
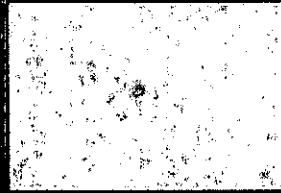
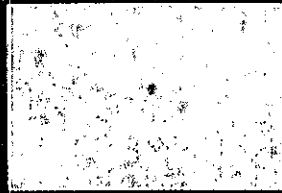
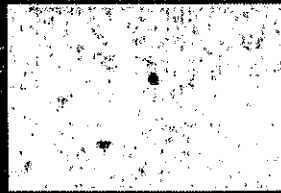
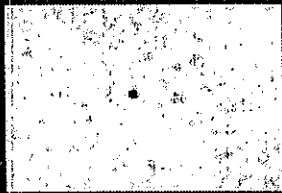
(対物×4)

56歳男性、大動脈解離術後に多臓器不全となった、精神疾患の
既往のない症例の海馬歯状回にけるKi67陽性(greenの蛍光)、
neurofilament 陽性(red)の前駆神経細胞



海馬齒状回のKi 67陽性細胞の出現頻度

—うつ病と正常対照との比較—

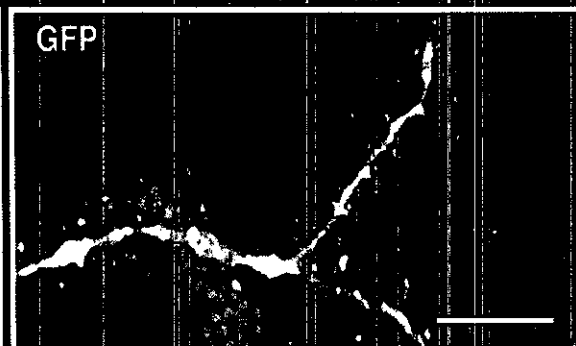
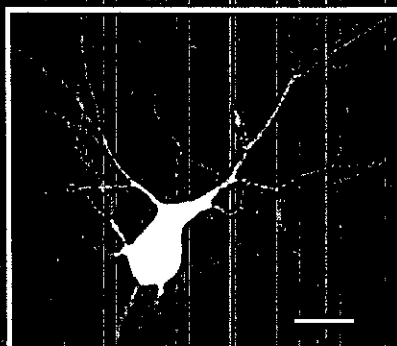
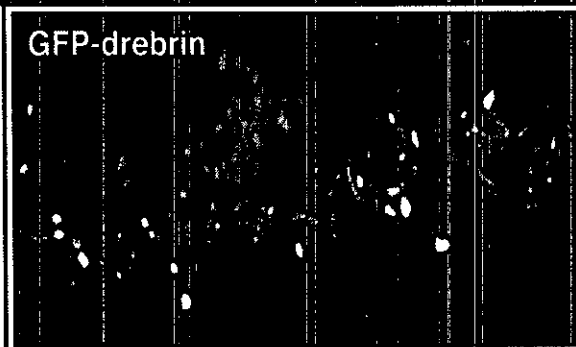
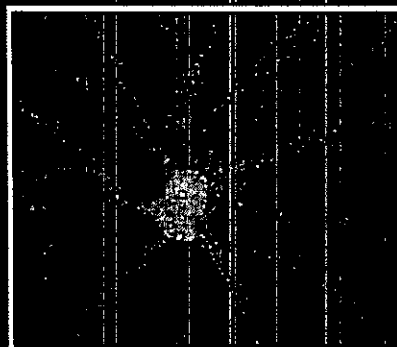


56歳、男性、正常対照

69歳、男性、うつ病

drebrin : developmentally regulated brain protein

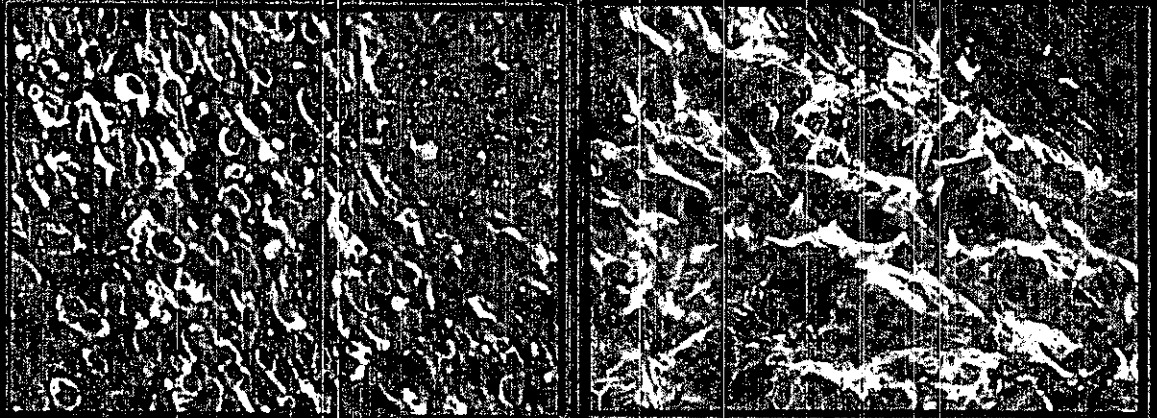
は神経細胞が成熟すると dendritic spines に局在する



Drebrin is expressing in migrating neurons

Drebrin and Embryonic NCAM

Drebrin and GFAP

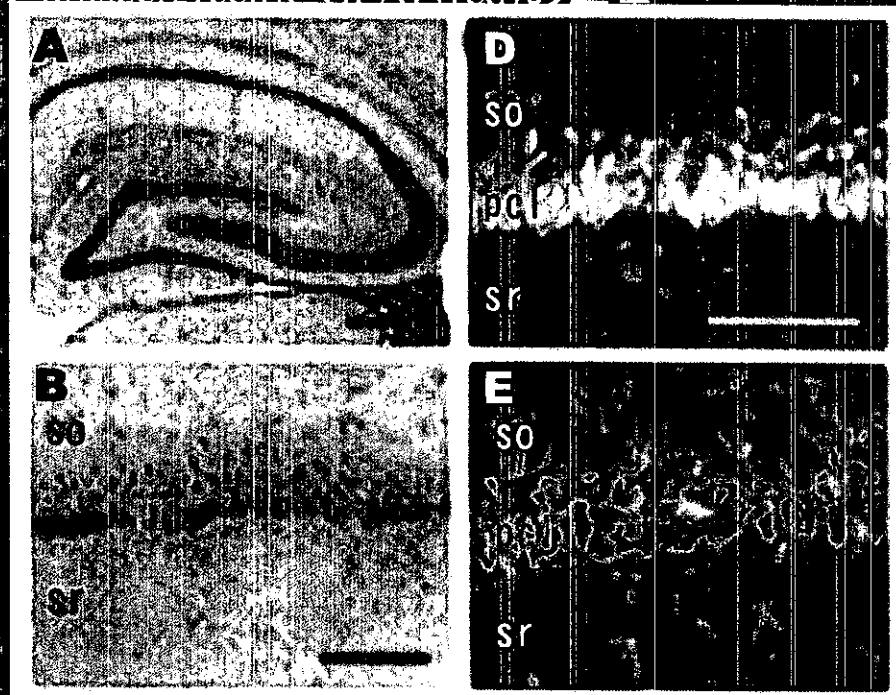


海馬における神経ステロイド合成系の解明

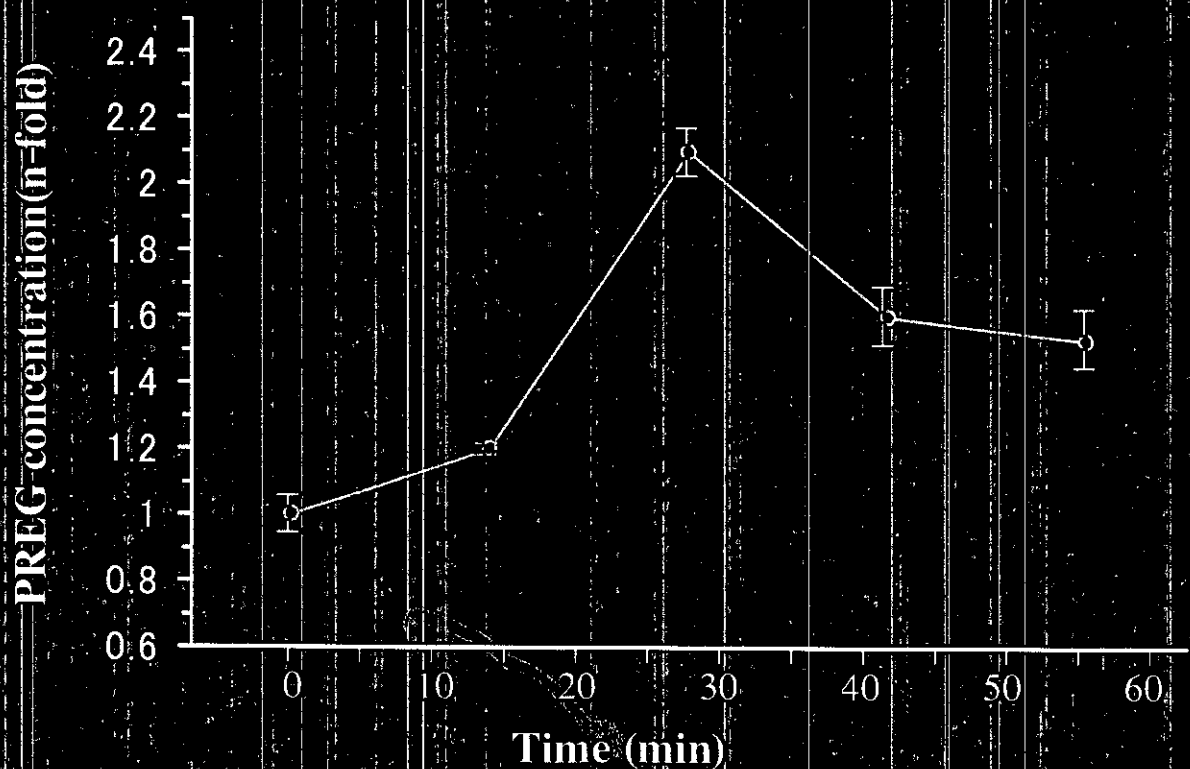
- 海馬神経細胞に対するステロイドホルモンはグルココルチコイド受容体刺激を介して細胞傷害性に作用することが知られている。
- 海馬の神経保護作用を有するエストラジオールが海馬で合成される可能性があるので、神経ステロイド合成酵素系の存在を免疫組織化学的に検索し、ラジオイムノアッセイ法で神経ステロイド合成の有無を検索した。

ラット成年脳の高馬におけるチトクロームP450secの免疫組織化学

B: CA 1領域、D: P450sec (green)とNeuN(red)の二重、
E: P450sec(green)とGFAP(red)の二重



ラット成年脳の高馬切片 (400 μm) におけるNMDA (100 μM) 刺激性のPregnenolone (PREG)合成



感情障害の発症脆弱性としての神経発達・神経再生機能障害に関する基礎的並びに臨床的研究

- 躁うつ病やうつ病患者死後脳の前頭前野の灰白質の厚さは有意に薄く、細胞構築でも神経細胞の移動異常が存在する可能性があり、感情障害には神経発達の器質的異常が存在していて、発症脆弱性となっていると考えられる。
- 海馬歯状回での神経新生を測定する方法を確立し、うつ病では神経新生が抑制されている可能性を示した。
- 海馬での神経ステロイド合成酵素系の存在を明らかにしたので、神経保護的な神経ステロイドの合成を促進する酵素を賦活する薬物療法を開発できる可能性がある。
- 感情障害の発症脆弱性と関連するグルココルチコイド受容体 (GR) 機能の異常が感情障害には70%に認められることを明らかにし、そのGR- α , β の比に異常があることも明らかにしつつある。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

感情障害の発症脆弱性の分子基盤と病態形成機序の解明に関する研究

分担研究者 三國 雅彦 群馬大学医学部神経精神医学講座教授

研究要旨 機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳で器質的な異常の存在が示唆される知見が得られるとともに、成人脳の神経新生を病理標本で評価する方法を確立した。

A. 研究目的

本研究は脳画像学的に躁うつ病などの感情障害で高率に認められる前頭前野並びに海馬などの辺縁系の機能異常の基盤にある可能性のある神経病理学的異常を、特に神経発達や神経新生の面から解析することを目的としている。とくに、ストレスが海馬における神経新生を抑制することが知られているので、ストレス脆弱性の分子基盤を明らかにし、うつ病態形成のメカニズムを解明するとともに、その病態形成機序に根拠的に作用する薬物療法を確立することを目指している。

B. 研究方法

A) 東京都精神医学総合研究所に保存されている、共同研究に供することが可能なうつ病死後脳と、非感情障害の病死者の病理解剖で得られた脳について、FDG-PET で明らかにされた糖代謝異常部位である前頭前野や海馬などにおける細胞構築の異常の有無を検索する。また、新生した前駆神経細胞はチミジンのアナログである bromo-deoxyuridine (BrdU)を

生前に投与しておく方法でしか捉えられていないが、通常の病理標本でも神経細胞の新生能を測定できる方法の確立を目指し、うつ病における神経新生の抑制の有無を明らかにする。

B) 未治療うつ病患者におけるデキサメサゾン/CRH負荷による視床下部-下垂体-副腎皮質系機能のフィードバック機能の抑制症例と非抑制症例の FDG-PET で有意差のある脳部位を明らかにする。

（倫理面への配慮）

患者さん、その家族および正常対照者から承諾を得て行うこれらの研究について、倫理委員会や臨床試験委員会にプロトコルを提出し、承認を得た。十分な説明と書面による同意を得るとともに、検体は個人の非特定化に留意し、プライバシーの保護に万全を期し、研究への参加の意志の取り下げはいつでも可能であることとする。

C. 研究結果

抗うつ療法前後における FDG-PET で

の画像解析の結果、ブロードマン9野などの左前頭前野、海馬の機能異常がうつ病態と関連することを明らかにしたので、その病態の基盤にあると予想される神経病理学的異常の有無を検討した。特に、神経新生の障害の有無が本研究の主要な課題であるが、G₀以外の細胞分裂期に核内に発現する Ki 67 タンパク質に対する抗体を用いた免疫組織化学的解析によりヒト海馬歯状回病理標本中に分裂中の細胞を発見した。その細胞特性を各種細胞マーカーに対する抗体を用いて二重染色し、ニューロフィラメント陽性で Ki 67 陽性の細胞を同定することができ、前駆神経細胞の新生を評価できる方法を確立することができた。

また、未治療うつ病者を対象としたデキサメサゾン/CRH負荷による視床下部-下垂体-副腎皮質系機能のフィードバック機能検査での抑制症例と非抑制症例における FDG-PET での有意差のある脳部位が海馬傍回であることを明らかにした。

D. 考察

機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳で器質的な異常の存在を示唆する貴重な成果であるといえる。

細胞分裂後に前頭前野に移動する前駆神経細胞や前駆グリア細胞はサルでは証明されているものの、ヒトでは全く報告されていないが、今後、前頭前野に移動する前駆神経系細胞を抗 Ki 67 抗体や抗 drebrin 抗体を用いて明らかにすることができる可能性があり、ブロードマン9野における神経病理学的異常の発生機序を解明できる可能性がある。

E. 結論

機能性精神障害と考えられてきた感情障害の死後脳で器質的な異常の存在が示唆される知見が得られるとともに、成人脳の神経新生を病理標本で評価する方法を確立した。感情障害の病歴を有する自殺者や病死者と、非感情障害の病死者の病理解剖脳についての研究プロトコールが倫理委員会や臨床試験委員会で承認され、関連協力機関の理解も得られてきているので、新たな病理解剖脳の収集の体制も整ってきている。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kikuchi S, Kubota F, Hattori S, Oya N, Mikuni M.

A study of the relationship between metabolism using 1H-MRS and function using several neuropsychological tests in temporal lobe epilepsy.

Seizure 10: 188-193, 2001

2. 学会発表

Aihara M, Ida I, Majima T, Fukuda M, Mikuni, M.

Effects of antidepressant treatment on cerebral in patients with mood disorders, estimated by using 18F-FDG PET.

7th World Congress of Biological Psychiatry, 1-6, July 2001, Berlin, Germany

Ida I, Aihara M, Majima T, Mikuni, M.

Effects of antidepressant treatment on neuroendocrine dysfunction in patients with mood disorders.

7th World Congress of Biological Psychiatry,
1-6, July 2001, Berlin, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし