

- ぜ) Val/Met 多型と前頭葉遂行機能 (WCST) の検討、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
- 89) 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩、BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
- 90) 根本清貴、橋本亮太、朝田隆、功刀浩、BDNF 遺伝子の一塩基多型が脳構造に及ぼす影響、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
- 91) 増井拓哉、橋本亮太、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、功刀浩、小山司、双極性障害患者におけるリチウム治療反応性と XBP1 遺伝子多型との関連、第 101 回日本精神神経学会総会、大宮、5.16-18(17), 2005.
- 92) 橋本亮太、増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、中川伸、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、加藤忠史、小山司、功刀浩、BDNF の Val66Met 多型とリチウムの治療反応性、第 25 回リチウム研究会、東京、4.23, 2005.
- 93) 服部聡子、橋本亮太、矢ヶ崎有希、沼川忠広、功刀浩、コリナージックニューロンのアセチルコリン分泌におけるアルミニウムの影響、化学物質リスク研究事業武田班報告会、大阪、3.2, 2005.
- 94) 矢ヶ崎有希、沼川忠広、熊丸絵美、橋本亮太、功刀浩、グルココルチコイドによる中枢神経細胞障害と神経栄養因子— 抗うつ薬はグルココルチコイドと相反する作用をもつ —、精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12.5, 2004.
- 95) 森健之、大西隆、根本清貴、橋本亮太、中林哲夫、野口広子、堀弘明、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、斎藤治、功刀浩、松田博史、voxel by voxel アプローチによる統合失調症における MRI 拡散テンソル画像の解析、第 9 回日本神経精神学会、神戸、11.11-12(12), 2004.
- 96) 橋本亮太、統合失調症脆弱性遺伝子 ディスバインジンの関連解析と神経細胞における機能解析、センリライフサイエンスセミナー、ブレインサイエンスシリーズ第 17 回、大阪、10.19, 2004.
- 97) 橋本亮太、田所 和幸、岡田武也、鈴木竜世、岩田仲生、山之内芳雄、北島剛司、尾崎紀夫、加藤忠史、巽雅彦、上島国利、功刀浩、低分子量 G タンパク質 Rho 関連遺伝子と精神疾患、第 12 回日本精神・行動遺伝医学学会、東京、10.16, 2004.
- 98) 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口 隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、功刀浩、シンポジウム：こころの病の遺伝学、統合失調症脆弱性遺伝子 ディスバインジンの関連

- 解析と神経細胞における機能解析、第 49 回日本人類遺伝学会、東京、10.12-15(13), 2004.
- 99) 橋本亮太、尾崎紀夫、岩田仲生、山之内芳雄、鈴木竜世、北島剛司、巽雅彦、上島国利、功刀浩、Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する、第 49 回日本人類遺伝学会、東京、10.12-15(13), 2004.
- 100) 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口 隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの関連解析と神経細胞における機能解析、第 27 回日本神経科学学会・第 47 回日本神経化学合同年会、大阪、9.21-23(21), 2004.
- 101) 服部聡子、橋本亮太、宮川剛、前野浩巳、和田圭二、功刀浩、豊かな飼育環境と抗うつ効果：マウスにおける検討、第 27 回日本神経科学学会・第 47 回日本神経化学合同年会、大阪、9.21-23(22), 2004.
- 102) 沼川忠弘、矢ヶ崎有希、橋本亮太、功刀浩、慢性的グルココルチコイドの濃度上昇は中枢神経系における BDNF の興奮性神経伝達増強作用を抑制する、第 27 回日本神経科学学会・第 47 回日本神経化学合同年会、大阪、9.21-23(23), 2004.
- 103) 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口 隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスバインジンの関連解析と神経細胞における機能解析、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 2004.
- 104) 橋本亮太、尾崎紀夫、岩田仲生、山之内芳雄、鈴木竜世、北島剛司、巽雅彦、上島国利、功刀浩、Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.
- 105) 沼川忠弘、矢ヶ崎有希、橋本亮太、功刀浩、慢性的グルココルチコイドの濃度上昇は中枢神経系における BDNF の興奮性神経伝達増強作用を抑制する、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.
- 106) 田所 和幸、橋本 亮太、巽 雅彦、上島 国利、功刀 浩、Gem-interacting protein (GMIP) と大うつ病との関連解析および SNP の転写活性への影響、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 2004.
- 107) 岡田武也、橋本亮太、巽雅彦、上島国利、功刀浩、BDNF 遺伝子マイクロサテライト多型における新奇アレルの同定と双極性障害との関連、第 34 回日本神経精神薬理学会・第

- 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(22), 2004.
- 108) 服部聡子、橋本亮太、宮川剛、前野浩巳、和田圭二、功刀浩、豊かな飼育環境と抗うつ効果：マウスにおける検討、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(23), 2004.
- 109) 増井拓哉、久住一郎、鈴木克治、田中輝明、秋本達之、垣内千尋、加藤忠史、橋本亮太、功刀浩、小山司、XBP1 多型と血小板内カルシウム反応、人格特性の関連、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(23), 2004.
- 110) 功刀浩、橋本亮太、巽雅彦、上島国利、ニューロトロフィン低親和性受容体 p75NTR 遺伝子変異とうつ病との関連、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(22), 2004.
- 111) 野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、根本清貴、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩、統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(22), 2004.
- 112) 森健之、大西隆、根本清貴、橋本亮太、中林哲夫、野口広子、堀弘明、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩、松田博史、voxel by voxel アプローチによる統合失調症における MRI 拡散テンソル画像の解析、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(23), 2004.
- 113) 根本清貴、森健之、大西隆、橋本亮太、中林哲夫、野口広子、堀弘明、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩、松田博史、optimized VBM を用いた統合失調症での灰白質および白質容積の変化、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(23), 2004.
- 114) 功刀浩、橋本亮太、田中美穂、堀弘明、中林哲夫、斉藤治、廣中直行、統合失調症におけるプレパルス抑制テスト：予備的検討、第 34 回日本神経精神薬理学会・第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会, 東京, 7. 21-23(23), 2004.
- 115) 橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、岡田武也、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、功刀浩、統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレイの関連解析と神経細胞における機能解析、「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」平成 16 年度第 1 回全体班

会議, 福岡, 7.15-16(16), 2004.

- 116) Ryota Hashimoto, Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia、FES Tutorial Session Friday Evening Seminar, Brain Science Institute, RIKEN, Wako, 7.2, 2004.
- 117) 野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩、統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて、第100回日本精神神経学会総会, 札幌, 5.22-24(23), 2004.
- 118) 橋本亮太、藤巻康一郎、功刀浩、荘徳茂、リチウムの神経保護効果とそのメカニズム：臨床的作用機序への可能性、第24回リチウム研究会, 東京, 4.24, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|----------------------|---------------|-----------|------|
| 大森哲郎、森田恭子、上野修一、谷口隆英、木内佐和子、田吉純子、斉藤俊郎、太田雅之、六反一仁。 | DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析 | 精神神経学雑誌 | 106 | 1045-1049 | 2004 |
| Eiji Takeda, Junji Terao, Yutaka Nakaya, Ken-ichi Miyamoto, Yoshinobu Baba, Hiroshi Chuman, Ryuji Kaji, Tetsuro Ohmori, and Kazuhito Rokutan. | Stress control and human nutrition. | J Med. Investigation | 51 | 139-145 | 2004 |
| 原田誠一、岡崎裕士、西田淳志、小堀修、勝倉りえこ、松本武典、大森まゆ | 統合失調症の早期発見・発症予防の可能性。 | 精神科治療学 | 20 | 11-18 | 2004 |
| Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R. | Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. | Hum Mol Genet | 13(21) | 2699-2708 | 2004 |
| Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. | Expression Analysis of Neuregulin-1 in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia | Mol Psychiatry | 9(3) | 299-307 | 2004 |
| Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Motoki I, Tayoshi S, Ohta K, Song H, Morita K, Rokutan K, Ohmori T. | Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. | Neurosci Lett. | Nov25; 389(1) | 12-6 | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-----------------------------|----------|-----------|------|
| Morita K, Saito T, Ohta M, Ohmori T, Kawai K, Teshima-Kondo S, Rokutan K. | Expression analysis of psychological stress-associated genes in peripheral blood leukocytes. | Neurosci Lett. | 381(1-2) | 57-62 | 2005 |
| Tetsuro Ohmori, Kyoko Morita, Toshio Saito, Masayuki Ohta, Shu-ichi Ueno and Kazuhito Rokutan. | Assessment of human stress and depression by DNA microarray analysis. | J Med Invest. | 52 Suppl | 266-271 | 2005 |
| Takuya Masui, Ryota Hashimoto, Ichiro Kusumi, Katsuji Suzuki, Teruaki Tanaka, Shin Nakagawa, Hiroshi Kunugi and Tsukasa Koyama. | A possible association between the -116C/G single nucleotide polymorphism of the XBP1 gene and lithium prophylaxis in bipolar disorder. | Int J Neuropsychopharmacol. | 8 | 1-6 | 2005 |
| Kiyotaka Nemoto, Takashi Ohnishi, Takeyuki Mori, Yoshiya Moriguchi, Ryota Hashimoto, Takashi Asada and Hiroshi Kunugi | The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene affects age-related brain morphology | Neurosci Lett. | 397(1-2) | 25-29 | 2006 |
| Hashimoto R , Hattori S, Chiba S, Yagasaki Y, Okada T, Kumamaru E, Mori T, Nemoto K, Tanii H, Hori H, Noguchi H, Numakawa T, Ohnishi T, Kunugi H. | Susceptibility genes for schizophrenia. | Psychiatry Clin Neurosci | 60 | S4-S10 | 2006 |
| Hashimoto R , Okada T, Kato T, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. | The breakpoint cluster region (BCR) gene on chromosome 22q11 is associated with bipolar disorder. | Biol Psychiatry | 57(10) | 1097-1102 | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---------------------------------|---------|---------|------|
| Hashimoto R , Yoshida M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Iwata N, Suzuki T, Kitajima T, Tatsumi M, Kamijima K, Kunugi H. | A missense polymorphism (H204R) of a Rho GTPase-activating protein, the chimerin 2 gene, is associated with schizophrenia in men. | Schizophr Res | 73(2-3) | 383-385 | 2005 |
| Hashimoto R , Suzuki T, Iwata N, Yamanouchi Y, Kitajima T, Kosuga A, Tatsumi M, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H. | Association study of the frizzled-3 (FZD3) gene with schizophrenia and mood disorders. | J Neural Transm | 112(2) | 303-307 | 2005 |
| Ohnishi T, Hashimoto R , Mori T, Nemoto K, Moriguchi Y, Iida H, Yamada M, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Ohmori M, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Arima K, Saitoh O, Kunugi H. | The association between the Val158Met polymorphism of the Catechol- <i>O</i> -methyltransferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. | Brain | 129 | 399-410 | 2006 |
| Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Motoki I, Tayoshi S, Kinouchi S, Ohta K, Song H, Morita K, Rokutan K, Tanabe H, Sano A, Ohmori | Gene expression and association analysis of LIM (PDLIM5) in major depression. | Neurosci Lett | 400 | 203-207 | 2006 |
| Satsuki Sumitani, Masafumi Harada, Hitoshi Kubo, Tetsuro Ohmori | Proton magnetic resonance spectroscopy reveals an abnormality in the anterior cingulate of a subgroup of obsessive-compulsive disorder patients. | Psychiatry Reserch Neuroimaging | 154(1) | 85-92 | 2007 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--|-----------|---------|------|
| Takahide Taniguchi, Satsuki Sumitani, Michitaka Aono, Junichi Iga, Sawako Kinouchi, Hiroshi Aki, Mami Matsushita, Kyoko Taniguchi, Mami Tsuno, Kazunari Yamanishi, Masahito Tomotake, Yasuhiro Kaneda, Tetsuro Ohmori. | Effect of antipsychotic replacement with quetiapine on the symptoms and Quality of Life of schizophrenic patients with extrapyramidal symptoms. | Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. | Oct;21(7) | 439-45 | 2006 |
| Shusuke Numata, Shu-ichi Ueno, Jun-ichi Iga, Ken Yamauchi, Song Hongwei, Koji Ohta, Sawako Kinouchi, Sumiko Shibuya-Tayoshi, Shin-Ya Tayoshi, Michitaka Aono, Naomi Kameoka, Satsuki Sumitani, Masahito Tomotake, Yasuhiro Kaneda, Takahide Taniguchi, Yasuhito Ishimoto, Tetsuro Ohmori. | Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. | Neurosci Lett | 401 | 1-5 | 2006 |
| M. Tomotake, Y. Kaneda, J. Iga, S. Kinouchi, S. Tayoshi, I. Motoki, S. Sumitani, K. Yamauchi, T. Taniguchi, Y. Ishimoto, S. Ueno, T. Ohmori. | Subjective and objective measures of quality of life have different predictors for people with schizophrenia. | Psychological Reports | 99 | 477-487 | 2006 |
| S. Numata, S. Ueno, J. Iga, K. Yamauchi, S. Hongwei, S. Kinouchi, S. Shibuya-Tayoshi, S. Tayoshi, H. Aki, S. Sumitani, M. Itakura, T. Ohmori. | Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in age at onset and clinical symptoms in schizophrenia. | J Neural Transm | 114 | 255-259 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--|-----|-----------|------|
| J. Iga, S. Ueno, K. Yamauchi, S. Numata, S. Kinouchi, S. Tayoshi, H. Song, T. Ohmori. | Altered HDAC5 and CREB mRNA expressions in the peripheral leukocytes of major depression. | Progress Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry | 31 | 628-632 | 2007 |
| J. Iga, S. Ueno, K. Yamauchi, S. Numata, S. Tayoshi, S. Kinouchi, M. Nakataki, H. Song, K. Hokoishi, H. Tanabe, T. Ohmori. | Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. | Progress Neuro-Psychopharmacol Biological Psychiatry | 31 | 658-663 | 2007 |
| S. Numata, S. Ueno, J. Iga, K. Yamauchi, S. Hongwei, S. Kinouchi, Hashimoto R, Takeda M, Kunugi H, Itakura M, T. Ohmori. | Gene expression in the peripheral leukocytes and association analysis of PDLIM5 gene in schizophrenia. | Neurosci Lett | 415 | 28-33 | 2007 |
| Hashimoto R , Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H. | Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology, and ERK signaling. | Hum Mol Genet | 15 | 3024-3033 | 2006 |
| Kunugi H, Hashimoto R , Okada T, Hori H, Nakabayashi T, Baba A, Kudo K, Ohmori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Asada T, Harada S, Arima K, Saitoh O. | Possible association between nonsynonymous polymorphisms of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene and schizophrenia in a Japanese population. | J Neural Transm | 113 | 1569-1573 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|---------------|----------|---------|------|
| Hori H, Noguchi H, Hashimoto R , Nakabayashi T, Omori M, Takahashi S, Tsukue R, Anami K, Hirabayashi N, Harada S, Saitoh O, Iwase M, Kajimoto O, Takeda M, Okabe S, Kunugi H. | Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. | Schizophr Res | 86 | 138-146 | 2006 |
| Nemoto K, Ohnishi T, Mori T, Moriguchi Y, Hashimoto R , Asada T, Kunugi H. | The Val66Met polymorphism of the BDNF gene affects age-related brain morphology. | Neurosci Lett | 397(1-2) | 25-29 | 2006 |

第100回日本精神神経学会総会

シンポジウム

DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析

大森 哲郎¹⁾, 森田 恭子²⁾, 上野 修一¹⁾, 谷口 隆英¹⁾, 木内 佐和子¹⁾,
田吉 純子¹⁾, 斉藤 俊郎³⁾, 太田 雅之³⁾, 六反 一仁²⁾(1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野, 2) 同ストレス
制御医学分野, 3) 日立製作所ライフサイエンス推進事業部)

はじめに

うつ病は、心身に著しい苦悩をもたらし、社会生活に甚大な支障をきたすばかりか、しばしば自殺企図に結びつく。また、怠学、失職、引きこもりなどの社会的問題やアルコール関連障害などの医学的問題にも深く関連している。生涯罹患率が10%にも上るこの疾患の治療体制の拡充は、社会全体の急務である。

うつ病は早期に診断されて適切に治療されれば、治療期間に長短はあるものの多くの場合は寛解にいたる疾患である。しかし、いまだに適切な診断と治療を受けるに至らない罹患者が数多く存在すると推定される。周り巡ってようやく精神科を受診する患者に、日常診療でよく遭遇する。ありふれた病気であるうつ病は、プライマリーケア医師を受診することが多いが、精神科的な診察に習熟していない一般医師にとって、客観的検査所見のないうつ病の診断は必ずしも容易ではない。診断を補助する生物学的指標の確立は、診断率と治療率の向上に大きく寄与することができるだろう。

我々のグループは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などと関連する遺伝子1500種のmRNAの発現量を、白血球を試料として一括解析するDNAチップを開発した。学位審査発表などの心理的ストレスにさらされると、特定の遺伝子発現が増減し、翌日には回復することを見出し、心理的なストレスが生体へ及ぼす影

響を鋭敏に捉えることに成功している。

本研究は、この分子医学的先端技術を用いて、白血球中のmRNA発現量を解析し、うつ病の診断と病態解析へ応用するという新しい試みである。うつ病では、特有の神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系の変動が数多く報告されている^{1,2,7)}。その影響は白血球中のmRNA発現量にも何らかの変化を与えていると推定される。その発現量変化をDNAチップを用いて網羅的に測定することにより、うつ病罹患時の生体変化を総合的に把握し、うつ病の新しい生物学的指標とすることを目指している(図1)。

1. 研究方法

対象

徳島大学精神科神経科を受診した未治療のうつ病患者を対象とした。診断は、ICD-10 (International Classification of Diseases 10th edition) の中等症または重症うつ病エピソードに合致するものとし、精神病症状をともなう重症うつ病エピソードおよび双極性障害うつ病エピソードは今回の解析対象からは除外した。また、うつ病以外の精神神経疾患を合併しているもの、重篤な身体合併症を有するものおよび身体疾患治療薬を服用しているものは除外した。うつ病の重症度はハミルトン評価尺度で評価した。採血は、午前10時から午後1時までの間に医師または看護師が、安静

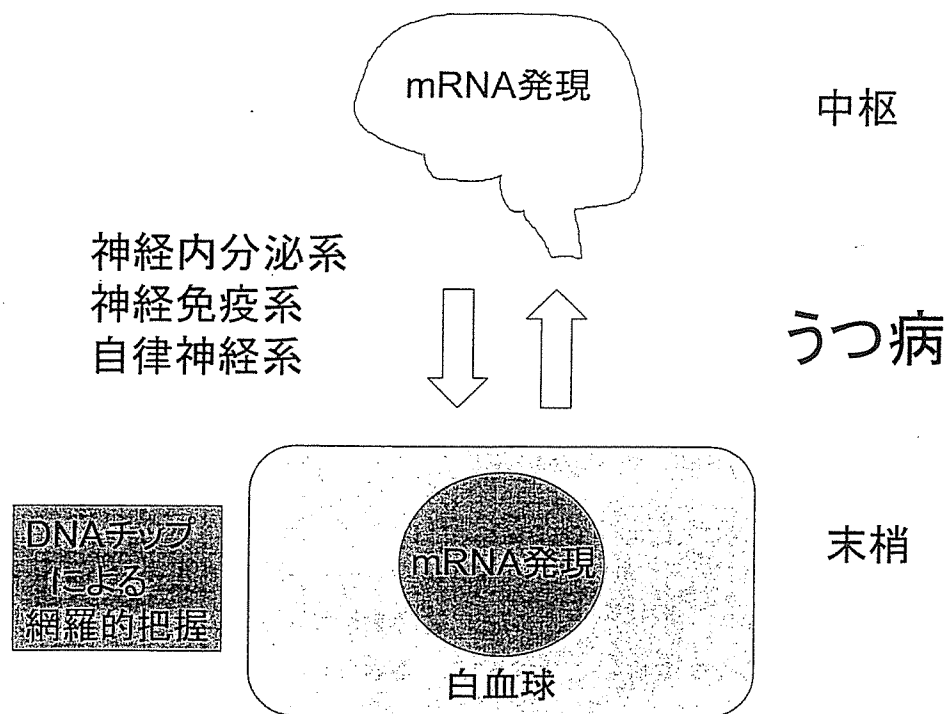


図1 うつ病にみられる神経内分泌，神経免疫，自律神経系の変動と白血球 mRNA 発現量の変化

下に肘静脈より 5 ml を採取した。

本研究は遺伝子多型解析ではなく，すべての人に発現している mRNA の発現量を測定するものである。しかし，倫理面への配慮は十分に行い，本研究の目的，方法，危険性，得られる分析結果，及びその情報の管理について説明し，研究に参加することについて文書により同意を得たもののみを対象とした。サンプルは連結可能匿名化を行ってプライバシーを保護し，対応票は厳重に管理し，解析を委託する日立ライフサイエンスセンターには番号のみを通知した。尚，研究計画は徳島大学病院倫理委員会の承認を平成 13 年に受けている。

解析方法

キアゲン社製 mRNA 抽出用試験管を用いて mRNA を抽出し，増幅と蛍光ラベル後に，DNA チップを用いて解析した。用いる DNA チップは，六反一仁と日立製作所が開発したものであり，ストレスで変動が見られうる遺伝子を搭載している点に特徴がある（特許）。これにより，神経伝達物質，細胞内情報伝達，サイトカイン，

ホルモン，熱タンパク質などと関連する 1500 種類の遺伝子の mRNA の発現量を一括解析することができる。血液からの mRNA の抽出は徳島大学で行い，DNA チップの解析は，日立ライフサイエンスセンターに委託して行っている。測定 CV 値は 20 % 以下であり，信頼性と再現性は良好である。

未治療例に関しては，性，年齢をマッチさせた健常成人を対照として mRNA 発現量を比較した。治療前後の場合は，同一患者の治療前後における mRNA 発現量を比較した。

2. 研究結果

身体合併症および精神科的合併症のない当該病相未治療の単極性うつ病 32 例に絞って行ったクラスター解析の結果を報告する。

1) うつ病未治療例において，全例にほぼ共通して mRNA 発現の減少する遺伝子約 10 種と，ほぼ共通して増加する遺伝子約 20 種が見出された。

2) 同時に、うつ病の半数ではほぼ共通に増加または減少するが、残る半数ではそれぞれ逆に減少または増加する遺伝子群も約数十種存在するため、遺伝子発現パターンからうつ病が2群に分かれた。仮にA群とB群とした。この2群間の性別、年齢、症状、ハミルトン評価点などには差異がなく、両群を分ける臨床指標はいまのところ明らかではない。

3) 遺伝子変動のうち、全例に共通して見られる増減に関しては、症状改善後の変化は一定ではなかった。A群とB群とに分けて解析すると、ある程度特徴的な治療後のパターン反転が見られた。

4) これらの所見は疾患特異的であり、統合失調症では見られず、ストレス時の変化とはほとんど重なりがなかった。

3. 考 察

うつ病には、モノアミン系を含む脳内の機能的変調があり、その変調は、神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系を通して末梢にも影響を及ぼしている。それらの影響を的確に把握して、うつ病の生物学的指標を目指す研究はこれまでに数多い。特に、デキサメサゾン抑制試験は、1980年代から現在に至るまで精力的に研究され、うつ病の病態におけるグルココルチコイド系の役割を明らかにした意義は大きい。感度や特異性の限界から診断指標としては一般臨床応用にまでは至らなかった。その他にも様々な神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系、日内リズムや睡眠構築の異常、あるいは血小板のセロトニントランスポーター数など血球における情報伝達系の異常などが報告されているが、いずれに着目するにしても、限られた因子を測定するだけでは対照群との重なりが大きく、うつ病の指標としては限界があった。

我々の研究は、DNAチップを用いてうつ病を評価する世界で最初の試みである。現在までの予備的所見は、白血球内 mRNA の発現パターンを指標として、うつ病を健康成人および精神科他疾患から識別できること、および治療経過にそった

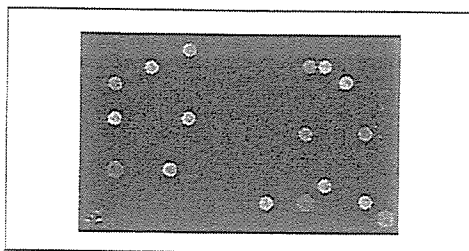
変化が捉えられる可能性を示唆している。うつ病の評価法として日米の特許を出願している（特願2004-096068, US Application No 10/739,329）。多数の遺伝子 mRNA 発現を網羅的に解析する本法は、これまでの限られた因子を測定する方法にくらべ、感度と特異性を両立させてうつ病を識別できる可能性がある。また、患者側の協力が少量の通常採血のみであることも大きな利点である。採血後の解析に要するコストと労力は軽くはないが、搭載遺伝子の絞込みと技術的向上によって、解決が期待できる。今後、症例数を増やし、発症状況、症状特性、重症度、治療反応、経過や予後との関連を検討し、うつ病の生物学的指標としての確立を目指したい（図2）。

末梢白血球 mRNA 発現量の解析は、病態研究の糸口としても有望である。今後、発現量の増減している mRNA の病態生理学的な意味づけを明らかにする必要がある。たとえばホルモン受容体 mRNA に増減があれば、血漿中のホルモン濃度との関連を調べるというように、mRNA 発現量を起点として病態を追及することが可能である。治療前後の変動においては、使用した抗うつ薬との関連を追及することにより、治療効果や薬理作用の検討が可能である。すでに、末梢血球をサンプルとした mRNA 発現解析研究からは、うつ病におけるドパミン D₄ 遺伝子発現の低下⁸⁾ や、統合失調症におけるドパミン D₃ 受容体遺伝子発現の増加⁹⁾ などが報告されている。また、双生児⁹⁾ や多発家系内⁹⁾ の発症非発症例間で、発現量が異なる遺伝子を DNA チップでリンパ芽球をサンプルとしてスクリーニングし、その遺伝子に関する多型解析を行うという方法からも興味深い結果が出ている。DNA チップの精神疾患研究への応用は死後脳研究が先行しているが³⁾、末梢血をサンプルとした研究も様々な応用が可能と思われる⁴⁾。

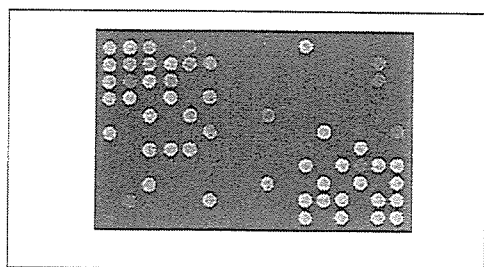
4. 結 論

神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などに関連する遺伝子1500種の mRNA を解析する独創的な DNA チップを用い、

くつろいだ
状態

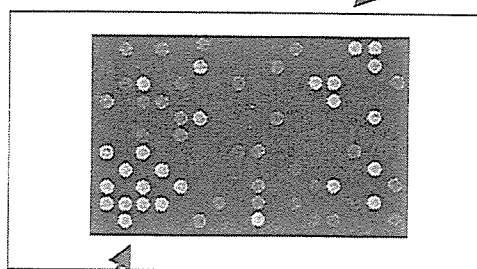


正常ストレス応答



うつ病

特定遺伝子の
発現低下



特定遺伝子の発現増加

図2 DNAチップによるうつ病評価。図は実際のデータに基づくものではなく、イメージ図である。

うつ病の新しい評価方法の確立を目指して研究を進めている。まだ予備的な段階であり今後の検討課題は少なくないが、現在までのデータから、感度、特異性、患者にとっての簡便性のいずれの観点から見ても、デキサメサゾン抑制試験をはじめとする従来法に優越する生物学的指標となる可能性が示唆される。

謝辞：研究補助の菊池久美子さんに感謝する。本稿で紹介した研究の一部は、平成15年度厚生労働省科学研究費こころの健康科学「DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析」および文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御を目指す栄養科学」の研究費により行った。

文 献

1) Agelink MW, Klimke A, Cordes J, Sanner D, Kavuk I, Malessa R, Klieser E, Baumann B.: A func-

tional-structural model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *Eur J Med Res.* 26: 37-50, 2004

2) Anisman H, Merali Z.: Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med.* 35: 2-11, 2003

3) Bunney WE, Bunney BG, Vawter MP, Tomita H, Li J, Evans SJ, Choudary PV, Myers RM, Jones EG, Watson SJ, Akil H.: Microarray technology: a review of new strategies to discover candidate vulnerability genes in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 160: 657-666, 2003

4) Gladkevich A, Kauffman HF, Korff J.: Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28: 559-576, 2004

5) Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M,

Sheinkman A, Kotler M, Fuchs S.: A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D5 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16; 98: 625-628, 2001

6) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T.: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet*. 35: 171-175, 2003

7) Pariante CM, Miller AH.: Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 49: 391-

404, 2001

8) Rocc P, De Leo C, Eva C, Marchiaro L, Milani AM, Musso R, Ravizza L, Zanaldi E, Bogetto F.: Decrease of the D4 dopamine receptor messenger RNA expression in lymphocytes from patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 26: 1155-1160, 2002

9) Vawter MP, Ferran E, Galke B, Cooper K, Bunney WE, Byerley W.: Microarray screening of lymphocyte gene expression differences in a multiplex schizophrenia pedigree. *Schizophr Res*. 67: 41-52, 2004

REVIEW

Stress control and human nutrition

Eiji Takeda, Junji Terao, Yutaka Nakaya, Ken-ichi Miyamoto, Yoshinobu Baba, Hiroshi Chuman, Ryuji Kaji, Tetsuro Ohmori, and Kazuhito Rokutan

Project team of the 21st century COE program "Human Nutritional Science on Stress Control", Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

Abstract : Stress is a pervasive factor in everyday life that critically affects development and functioning. Severe and prolonged stress exposure impairs homeostatic mechanisms, particularly associated with the onset of depressive illness. Brain food is aimed at preventing as well as treating a growing number of stress-related mental disorders. Some topics on the association of stress and nutrition is reviewed. (1) An increased activity of serotonergic neurons in the brain is an established consequence of stress. An increase in brain tryptophan levels on the order of that produced by eating a carbohydrate-rich/protein-poor meal causes parallel increases in the amounts of serotonin released into synapses. (2) Eating is thought to be suppressed during stress, due to anorectic effects of corticotrophin releasing hormone, and increased during recovery from stress, due to appetite stimulating effects of residual cortisol. (3) A strong inverse association between coffee intake and risk of suicide. (4) Night eating syndrome has been found to occur during periods of stress and is associated with poor results at attempts to lose weight and disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. (5) Dietary antioxidants present in fruits and vegetables may improve cognitive function. Therefore, it is concluded that the establishment of functional foods that correctly regulate stress response must be firmly based upon scientific knowledge and legal regulation. *J. Med. Invest.* 51 : 139-145, August, 2004

Keywords : stress, nutrition, functional food, serotonin, antioxidant

INTRODUCTION

Stressful life events may contribute to the onset and course of mood deterioration and affective disorders such as depression (1, 2). Stress is a pervasive factor in everyday life that critically affects development and functioning. It has been hypothesized that stress exposure has important adaptive consequences by enhancing neurobehavioral ontogeny for virtually all animal species (3). However, severe and prolonged

stress exposure impairs homeostatic mechanisms that can adversely affect functioning of multiple organ systems. Stress appears to play a major role in the pathophysiology of nearly all psychiatric disorders particularly depressive illness (4-9).

The goals of the 21st century COE program "Human Nutritional Science on Stress Control" in The University of Tokushima Graduate School are to develop a novel scientific field for human nutrition in stress research and to employ these strategies to examine the functions of foods on human mind. In this manuscript, the association of stress/mind/cognition and eating/food/nutrient is reviewed.

Received for publication May 10, 2004 ; accepted May 25, 2004.

Address correspondence and reprint requests to Eiji Takeda, M.D., Ph.D., Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan and Fax : +81-88-633-7094

STRESS CONTROL AND FUNCTIONAL FOOD

The proportion of senior citizens and children in relation to the general population is rapidly increasing and continuously decreasing, respectively, in Japan. Today the percentage of people over 65 in Japan is approximately 17%. With the development of an unbalanced and senior society, human activities and lifestyles generate numerous forms of environmental stress. This outstanding level of stress is certainly reflected by the number of Japanese people (more than 30,000) who commit suicide, and mental and physical disorders caused by stress are serious social and economic problems. Food environment, such as eating styles or nutrients, greatly affects mental health especially in children and teenager. The need for medical treatment is expected to increase, but in many cases it may not improve the quality of life. Therefore, the goal of functional foods is to improve or maintain quality of life in mental health before medical treatment is required.

It is proposed that foods have three functions. The primary function is a nutritional function, which is essential to human survival. The secondary function is a sensory functions involving both flavor and texture to satisfy sensory needs. The tertiary function is physiological functions such as regulation of biorhythms, control of aging, the immune system, and body defense. The project defined a functional food as a food having some tertiary function. We will establish novel functional foods, so called "brain foods", which can modify genetic and psychological aspects of human life, and preventing as well as treating a growing number of stress-related mental disorders.

STRESS AND SEROTONIN LEVEL IN THE BRAIN

An increased activity of serotonergic neurons in the

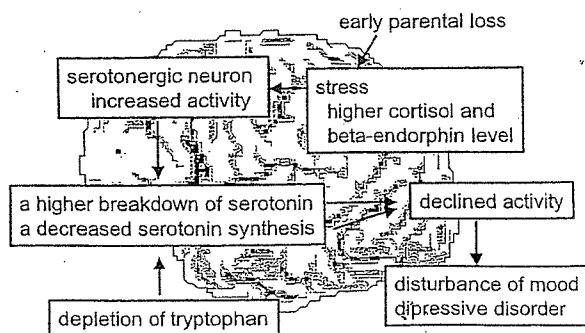


Figure 1. Stress and serotonin level

brain is an established consequence of stress, and a declined activity of these serotonergic neurons has been demonstrated in disturbances of mood and depressive disorders (10-13). Hence, a rise in the activity of the central serotonergic system is regarded as a biological condition to cope with stress and to prevent stress-induced depression (14-16). As the higher serotonergic activity during stress leads to a higher breakdown of serotonin, continuing stress may lead to a functional shortage of the supply of this neurotransmitter, its expenditure exceeding its synthesis. Consequently, coping, mood and accuracy of performance deteriorate. Depletion of the precursor of serotonin synthesis, tryptophan, has been found to increased depressive mood in healthy subjects and subjects with a prior history of depressions (17-19) (Fig.1).

The findings that depressed and schizophrenic patients have increased neurobiological responses to stress is in agreement with the clinical data that environmental stress is associated with the onset of these disorders and exacerbates their course of illness. Among subjects with early parental loss histories, those who develop psychopathology have higher resting plasma cortisol and beta-endorphin levels in comparison to subjects with no histories of adult psychopathology. In addition, the severity of the loss was a powerful predictor of adult psychopathology. It is also suggesting that the subjects who had poorer adjustments to loss in childhood had increased resting hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in adulthood.

SEROTONIN AND CARBOHYDRATE RICH FOOD

An increase in brain tryptophan levels, on the order of that produced by eating a carbohydrate-rich, protein-poor (CR/PP) meal, causes parallel increases in the amounts of serotonin released into synapses (20). This change of a neurochemical signal provides the brain with on-line information about the nutritional state and about the macronutrient composition of the last meal or snack. The brain can then use this information in deciding what should be eaten next.

Dietary carbohydrate enhances the uptake of circulating tryptophan into the brain mediated by modifying the plasma amino acid pattern. Insulin has little or no effect on plasma tryptophan levels, but it markedly lowers the plasma levels of the large neutral amino acids (LNAA), which compete with tryptophan for passage across the blood-brain barrier. This decrease allows more tryptophan to enter the brain and resolves

the paradox of why dietary carbohydrates, which lack tryptophan, should increase brain levels of this amino acid while protein-rich foods fail to do so. Dietary proteins raise plasma tryptophan levels. However, since tryptophan tends to be the least abundant of the 22 amino acids in proteins, this rise is small relative to the increases in such other, more abundant LNAAs as leucine, isoleucine, and valine. The CR/PP diet caused a significant 42% increase in plasma tryptophan/ Σ LNAAs (sum of LNAAs) compared with the protein rich, carbohydrate poor (PR/CP) diet (21).

Under conditions of acute stress, increases in brain serotonin may improve stress adaptation and thus may contribute to the initiation as well as termination of a cortisol response by way of different serotonergic pathways in the brain (14-16) (Fig. 2). If an increased serotonin level constitute a biological condition to improve stress adaptation in stress-prone subjects, serotonin activity might be continuously increased after chronic stress experiences. Ultimately, this may lead to a functional shortage in serotonin, causing a subsequent deficiency of brain serotonin activity (21, 22).

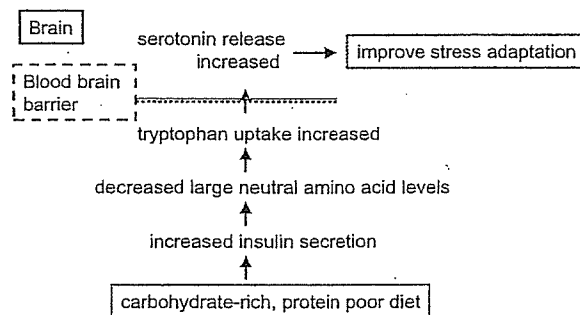


Figure 2. Serotonin and carbohydrate rich food

STRESS, CORTISOL AND APPETITE

Eating is thought to be suppressed during stress due to anorectic effects of corticotrophin releasing hormone, and increased during recovery from stress due to appetite stimulating effects of residual cortisol (23). Cortisol clearly plays an important role in energy regulation, increasing available energy through gluconeogenesis and lipolysis. Glucocorticoids lead to hyperphagia and weight gain, and are necessary for the expression of their obesity (24).

There was only a weak correlation between cortisol and energy intake. Therefore, it is likely that cortisol reflects or modulates other stress responsive factors, such as leptin, neuropeptide Y or cytokines that more directly affect appetite rather than having direct effects

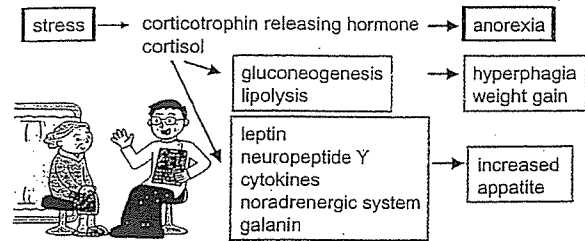


Figure 3. Stress, cortisol and appetite

itself. Stress affects every bodily system, and thus there are multiple and complex pathways through which stress can affect eating. Exposure to stress increases neuropeptide Y, which can increase appetite (25, 26). Further, the stress-sensitive adrenal steroids, specifically, modulate neurotransmitters that affect appetite, such as noradrenergic systems, neuropeptide Y and galanin (27) (Fig. 3). Cortisol may also blunt taste threshold sensitivity (28, 29).

Several studies have shown that people under chronic stress tend to gain weight over time, which may be due to both stress-related endocrine changes, as well as coping behaviors (30). It was hypothesized that high cortisol reactivity in response to stress may lead to eating after stress, given the relations between cortisol with both psychological stress and mechanisms affecting hunger. High cortisol reactors consumed more energy on the stress day compared to low reactors, high reactors ate significantly more sweet food across days. Increases in negative mood in response to the stressors were also significantly related to greater food consumption. Thus, psychophysiological response to stress influences subsequent eating behavior. The current results mirror those of a similar study of college undergraduate women (31). During a control day, dieting was related to eating less, whereas on a stress day, cortisol reactivity predicted eating more. Multiple comparisons of food type consumed by reactivity group revealed further differences; of the sweet food consumed after stress, the high reactors consumed significantly more high fat food.

COFFEE INTAKE AND SUICIDE REDUCTION

A strong inverse association has been reported between daily coffee intake and risk of suicide in a prospective 8-year follow-up study of 128, 934 persons (32). Of the numerous chemicals that have been identified in coffee, the main ingredient with central nervous system effects is caffeine, which acts principally as a stimulant (33). Caffeine acts principally as a central

nervous system stimulant. A close of two cups of coffee improves psychomotor performance and increases vigilance, while reducing fatigue (34). Long-term caffeine users also have been reported to experience a host of subjective effects following coffee consumption, including improved mood and well-being (35-37).

The effects of caffeine on mood depend on dose and habituation. Habitual coffee drinkers report pleasant effects of decreased irritability and improvement in mood following coffee consumption, whereas nondrinkers are more likely to report dysphoria even after a single dose (35, 36). Administration of small doses of caffeine (100mg per day) has been shown to produce increased subjective feelings of well-being; social disposition, self-confidence, energy, and motivation for work, compared with placebo (37). In the psychiatric setting, reports suggest that patients experience improved mood after coffee drinking and decreased irritability following the administration of up to 1000 mg of caffeine (38, 39). A cross-sectional study of Japanese medical students found that high intake of caffeine was associated with fewer depressive symptoms among female college students but not male college students (40). Thus, the data suggest a strong inverse association between coffee intake and risk of suicide (Fig. 4).

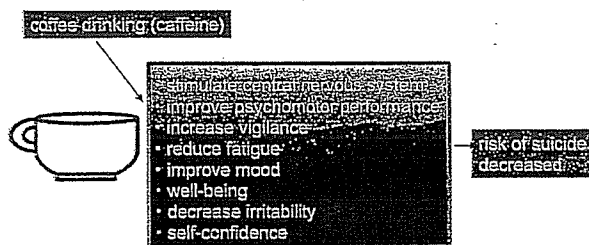


Figure 4. Coffee and suicide reduction

NIGHT EATING SYNDROME AND STRESS

Night eating syndrome (NES), as first described by Stunkard *et al.*, is characterized by the following three criteria: no appetite for breakfast, 50% or more of daily food intake after 6.00p.m., and trouble getting to and/or staying asleep (41). It is estimated to affect 1.5% of the general population, and 8.9% of patients in weight reduction programs (42, 43). A recent study compared overweight and obese adults with and without NES on both behavioral and neuroendocrine characteristics (44). Compared to the non-NES subjects, the NES group had significantly lower mood scores throughout the day, the mood scores of the NES group fell while those of the controls remained unchanged. The NES group had significantly higher levels of cortisol, a glu-

cocorticoid released by the body during times of stress, throughout the majority of the day and an attenuation of the nocturnal rise of melatonin, which is suppressed by corticotropin releasing factor, whose levels are increased by stress (44). This syndrome has been found to occur during periods of stress, and is associated with poor results at attempts to lose weight and disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (41, 45, 46).

ANTIOXIDANTS AND COGNITIVE FUNCTION

Decline of cognitive function with age is another factor that hinders independence and activity in the elderly. Current evidence indicates that both increased oxidative stress and antioxidant status imbalance contribute to the decline of cognitive function with age. Several studies have found associations between the decline of memory performance with age and lower status of dietary antioxidants (47, 48). The effect of dietary antioxidants on the prevention of vascular dementia, stroke, and atherosclerosis are other mechanisms by which dietary antioxidants may reduce the risk of dementia associated with vascular dysfunction and probably Alzheimer's disease. Elderly over the age of 60 years were tested for their cognitive function in relation to plasma antioxidant status. The study reported that vitamins C, E, A, carotenoids, and selenium levels were correlated with memory function (48). The odds ratios for poor memory performance consistently were high with low levels of plasma vitamin E. Furthermore, supplementation with vitamin E was reported to delay progression of Alzheimer's disease (49). Therefore, it appears that dietary antioxidants present in fruits and vegetables may improve cognitive function (50, 51) (Fig. 5).

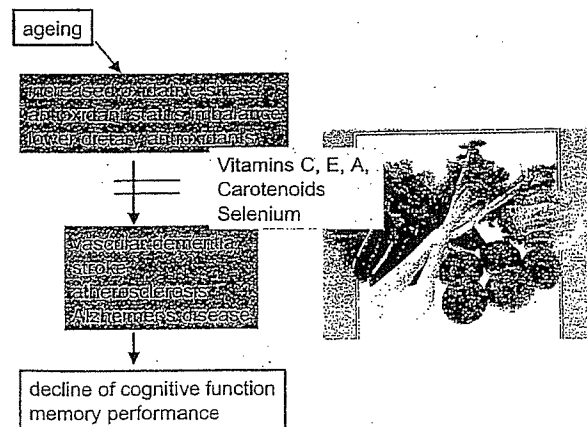


Figure 5. Antioxidants and cognitive function

CONCLUSION

The establishment of functional foods that correctly regulate stress response must be firmly based upon scientific knowledge and legal regulation. Therefore, efficient biomarkers related to pathological stress responses must be found. Furthermore, it is essential to analyze possible diet or nutrient interactions as well as it is indispensable to conduct valid studies on humans.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture, Japan, and the 21st Century COE Program, Human Nutritional Science on Stress Control, Tokushima, Japan.

REFERENCES

1. Brawn GW, Bifulco A, Harris TO : Life events, vulnerability and on-set of depression : some refinements. *Br J Psychiatry* 150 : 30-42, 1987
2. Cooke DJ, Hole DJ : The etiological importance of stressful life events. *Br J Psychiatry* 143 : 397-400, 1983
3. Selye H : The stress concept today. In : Dutash IL, Schlesinger LB (eds), *Handbook of Stress and Anxiety*. Jossey-Bass Inc., London, 1980, pp127-143
4. Paykel ES, Myers JK, Dienes MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP: Life events and depression : A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21 : 753-760, 1969
5. Leff MJ, Roatch JF, Bunney WE : Environmental factors preceding the onset of severe depression. *Psychiatry* 33 : 298-311, 1970
6. Thompson K, Hendric H : Environmental stress in primary depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 26 : 130-132, 1972
7. Brown GW, Harris TO, Peto J : Life events and psychiatric disorders. II. Nature of causal links. *Psychol Med* 3 : 159-176, 1973
8. Goodwin FK, Bunney WE : Psychobiological aspects of stress and affective illness. In : Scott JP, Senay EC(eds), *Separation and Aggression : Clinical and Research Aspects*. AAAS, Washington, DC, 1973
9. Lloyd C: Life events and depressive disorder reviewed. I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 529-535, 1980
10. Joseph MH, Kennett GA : Stress-induced release of 5-HT in the hippocampus and its dependence on an increased tryptophan availability : an *in vivo* electrochemical study. *Brain Res* 270 : 251-257, 1983
11. Stanford SC : Monoamines in response and adaptation to stress. In : Stamford SC, Salmon P, editors, *Stress, from Synapse to Syndrome*. Academic Press, London, 1993, pp.24-30
12. Delbeinde C, Delarue C, Lefebvre H, Tranchand-Bunel D, Szafarczyk A, Mocaer E., Kamoun A, Jegou S, Vaudry H : Glucocorticoids, tractsminers and stress. *Br J Psychiatry* 160(suppl.15) : 24-34, 1992
13. Praag van MM : Depression. *Lancet* 2 : 1259, 1984
14. Anisman H, Zacharko RM: Depression as a consequence of inadequate neurochemical adaption in response to stressors. *Br J Psychiatry* 160 (suppl. 15) : 36-43, 1992
15. Deakin JWF : Depression and 5-HT. *Int Clin Psychopharmacol* 3 : 23-28, 1991
16. Deakin JWF, Graeff FG : 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol* 5:305-315, 1991
17. Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin F : A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology* 91 : 451-457, 1987
18. Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR : Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87:173-177, 1985
19. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS : The revised monoamine theory of depression : a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29 : 2-11, 1996
20. Schaechter JD, Wurtman RJ : Serotonin release varies with brain tryptophan levels. *Brain Res* 532 : 203-210, 1990
21. Markus CR, Panhuysen C, Tuiten A, Koppeschaar H, Fekkes D, Peters M : Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite* 31 : 49-65, 1998
22. Lieberman HR, Wurtman JJ, Chow B : Changes in mood after carbohydrate consumption among obese individuals. *Am J Clin Nutr* 44 : 772-778, 1986
23. Sapolsky R : Why Zebras don't get Ulcers : An