

用い、都立松沢病院と、東京都精神医学総合研究所のそれぞれの倫理委員会において研究計画の承認を得た。以上より、本研究は倫理的に十分な配慮のもとに実施されたと判断される。

C. 研究結果

予備的検討の対象とした症例は、死亡の前年から抑うつ的となり精神科において治療を受けていたが、胃がんにより死亡した70歳の女性である。神経細胞、アストロサイト、ミクログリア、血管内皮細胞において、非感染性の慢性炎症性病変においても発現亢進が確認されているCD11b, CD11c, Iba-1, CD68, COX-2, coagulation factor IIIa, glucose transporter-5, progranulin, iNOS, CD62P, CD40, CD44などの分子について、前頭葉における発現を本症例と対照例とで比較した。しかし本症例の定性的評価においては、これらの分子のうち明らかに発現が増加しているものを見いだすことはできなかった。

ついで、上記の検討過程で最も安定して染色された(すなわち死後変化や死戦期の低酸素症、虚血などによる組織の変性による染色性の低下などが少なかった)CD68, および近年、家族性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子の一つとして同定され中枢神経系では主として活性化ミクログリアの一部に認められるprogranulinの発現をSun Health 標本セット(前頭葉の皮質、および白質)において組織定量し、うつ5例と対照高齢者5例の間で比較した。また、前年検討した25F9, COX-1, ICAM-1, CD11aの結果も加えて、CD68発現亢進に対する各分子の相対的な発現量の変化を比較し、さらにそのCD68に対する相対的变化を、各症例のアミロイドβ蛋白質の蓄積の程度を考慮にいった形で比較した。しかし、これらの検討ではうつ、対照両群間で有意差は認められなかった。次にこれらの組織定量の結果を偏差値に変換して値を揃え、各分子相互の発現亢進のパターンをグラフ化して両群で比較したが、それぞれの群に共通する一定の特徴を見いだすことはできなかった。

D. 考察

本研究は、以前、東京都精神医学総合研究所蔵の古いホルマリン固定パラフィン標本を用いた神経病理学的解析を、抗Iba-1抗体を使用して行い、高齢発症のうつ群の前頭葉の皮質・白質において、年齢を一致させた対

照群に比べてミクログリアの活性が亢進しているとの結果が得られたことにもとづいて、より多くの炎症マーカーを両群間で比較する目的で行われた。

剖検脳の免疫組織化学染色においては、古典的なホルマリン固定パラフィン標本作製の過程で、多くの抗原エпитープが立体構造の変形や周囲の分子との結合、その他により変化し、染色性が失われる。この問題をできるだけ回避するために、氷冷パラフォルムアルデヒド短時間固定、凍結標本が使用され、この方法により多数の分子の免疫組織化学染色が可能になる。しかし、この場合は、剖検脳を最初からこのプロトコロールで処理しておく必要があるため、以前に蓄積された標本を対象とした研究を行うことはできない。

最近の剖検率の低下により本研究を開始して以降の3年間における高齢者うつ症例の剖検は1例のみであり、一定数の症例を検討するために海外brain bankからの標本提供を受けた。しかし、高齢者うつ症例とされていた中に、双極性障害や若年発症のうつ症例が、brain bankの剖検記録には十分記載されていなかった等の理由により、含まれてしまった可能性は否定できない。しかし、1例ではあるが、臨床経過が明らかな都立松沢病院の症例で、かつ最適化された標本作製プロトコロールが適用された標本においても、対照高齢者との差が明確ではなかったことを考慮すると、高齢発症うつ病例の前頭葉における慢性炎症性変化の検出には、相当数を集積した上での比較、あるいは、生化学等他の手法を併用した解析が必要であるかも知れない。

E. 結論

高齢発症のうつ症例の前頭葉皮質および白質において、ミクログリアの活性化を中心とする低レベルの慢性炎症性変化が生じている可能性について検討を行ったが、十分な結論を導き出せるだけの結果は得られなかった。この問題に関する研究には、今後も継続して長期的に剖検脳標本の集積をしてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iritani S, Tsuchiya K, Arai T, Akiyama

H, Ikeda K. (2008) An atypical autopsy case of Lewy body disease with clinically diagnosed major depression. *Neuropathol* 28:652-659

2. 学会発表

1. Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, Kametani F, Ikeda K, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H (2008) Accumulation of phosphorylated TDP-43 in neurodegenerative disorders. International Conference on Alzheimer's Disease 2008, Chicago, USA [2008/07/28]

2. 新井哲明, 長谷川成人, 秋山治彦, 野中隆, 亀谷富由樹, 池田研二, 近藤ひろみ, 下村洋子, 羽賀千恵, 土谷邦秋, 吉田眞理, 橋詰良夫, 新里和弘, 大島健一, 森田光哉, 中野今治 (2008) 神経変性疾患におけるリン酸化 TDP-43 の蓄積. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 [2008/05/20]

3. 新井哲明, 長谷川成人, 秋山治彦, 野中隆, 亀谷富由樹, 池田研二, 近藤ひろみ, 下村洋子, 羽賀千恵, 土谷邦秋, 吉田眞理, 橋詰良夫, 新里和弘, 大島健一, 森田光哉, 中野今治 (2008) 患者脳に蓄積した TDP-43 のリン酸化部位に関する検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 [2008/05/20]

4. 池田研二, 入谷修司 (2009) 高齢者統合失調症の神経病理. 第 4 回日本統合失調症学会, 大阪 [2009/1/30]

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

気分障害患者における遺伝子発現調節異常と薬物治療反応性に関する研究

分担研究者 渡辺 義文

山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学分野 教授

研究要旨：気分障害における脳神経系の形態学的異常から、うつ病の神経可塑性への障害が疑われている。本研究では、神経細胞の形態保持や神経可塑性に重要な役割を果たす神経栄養因子群ならびに細胞接着因子群に着目し、気分障害患者におけるそれら遺伝子群の mRNA 発現量を健常群と比較検討した。また、薬物治療抵抗性うつ病患者群と薬物治療反応群における遺伝子発現量を検討することで、薬物治療抵抗性うつ病における生物学的指標の同定を試みた。

A. 研究目的

うつ病における脳画像解析と死後脳解析により、前頭前野グリア細胞数の減少、海馬萎縮などが認められている。また、基礎研究結果により、慢性ストレス負荷動物では、海馬 CA3 錐体細胞の萎縮、海馬歯状回の神経新生抑制などが認められている。このような脳神経系の形態学的異常から、うつ病の神経可塑性への障害が疑われる。本研究課題では、気分障害の病態解明を第一の目標とし、神経可塑性や神経細胞の形態保持に対して必須の役割を果たす遺伝子群（栄養因子群、細胞接着因子群）に着目し、大うつ病性障害患者、双極性障害患者末梢白血球におけるこれら遺伝子群の発現量を検討した。

一方、抗うつ薬による治療に抵抗性を示すうつ病は、うつ病患者の 20-30%とされているが、このような薬物治療抵抗性うつ病は、自殺に至る危険性が高い。また、遷延することで日常生活に多大な支障をきたすことになるため、速やかな電気けいれん療法の採用が必要となる。電気けいれん療法の採用が遅れることで、その治療効率の低下をきたすことが報告されており、治療早期に薬物治療抵抗性が判断できる生物学的指標の確立が望まれる。

しかしながら、薬物治療抵抗性を鑑別可能な生物学的指標は確立されていないのが現状である。そこで、薬物治療抵抗性うつ病患者群と薬物治療反応群における様々な遺伝子発現量を検討することで、薬物治療抵抗性患者における生物学的指標の同定を試みた。

B. 研究方法

実験 1：遺伝子発現量測定

健常者 28 名、大うつ病性障害患者（抑うつ状態）19 名、双極性障害患者（抑うつ状態）9 名に対して検討を行った。診断は DSM-IV に基づいて行い、抑うつ状態の評価としてハミルトンうつ病評価尺度を用いた。採取した血液 10ml から cDNA を合成し、定量的リアルタイム PCR 法に供した。本研究では、栄養因子群として BDNF、NT-3、GDNF、ARTN、NRTN、PSPN mRNA を、細胞接着因子として NCAM、LI、integrin α D、ICAM、cadherin mRNA 発現量を測定した。

実験 2：薬物治療抵抗群における検討

イミプラミン換算で 150mg/日以上抗うつ薬を 8 週間以上投与したが改善せず ECT 施行により軽快した症例を難治例と定義した。精神症状が重度であるため早急に ECT を導入した症例、及び副作用のため薬剤による治療が

困難であったため ECT を導入した 症例は除いた。薬物治療反応群 25 名、薬物治療非反応群 9 名で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の目的、方法を文書と口頭で十分に説明し、同意の得られた者のみを研究対象者とした。研究過程で外部に個人が特定されないよう配慮することを説明し、同意の署名を得た。

C. 研究結果

実験 1 : 気分障害患者末梢白血球における細胞接着因子群 mRNA 発現量を検討した結果、双極性障害患者群うつ病相における NCAM mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低下していた。一方、寛解期では有意な差は認められなかった。L1 mRNA 発現量に関して、うつ病相の双極性障害患者群は健常群に比べ有意に増加していた。一方、寛解期では有意な差は認められなかった。integrin、cadherin、ICAM mRNA 発現量においては、気分障害患者群と健常群に有意差は認められなかった。大うつ病性障害患者では細胞接着遺伝子群の発現量に何ら差を認めなかった。

気分障害患者末梢白血球における神経栄養因子群 mRNA 発現量を検討した結果、大うつ病性障害患者群うつ病相における NT-3、GDNF、ARTN、NRTN mRNA 発現量は健常者に比べ有意に減少していた。一方、寛解期では有意な差は認められなかった。双極性障害患者群では栄養因子群の発現量に何ら差を認めなかった。

実験 2 : 上記実験 1 で検討した遺伝子群について、薬物治療抵抗群と薬物治療反応群における発現量を検討した。その結果、L1 mRNA 発現量は薬物治療反応群に比べて有意に低下していた。

D. 考察

我々は最近、気分障害患者においてグルコシルコリド受容体 (GR α) 遺伝子の有意な発現量低下を報告した (Matsubara et al., 2006)。興味深いことに、GDNF、NT-3、NCAM 遺伝子は GR により発現制御を受けることが報告されていることから、気分障害患者群におけるこれら mRNA 発現量低下は、GR の機能異常によるものであることが示唆された。

また、薬物治療抵抗性うつ病患者における L1 mRNA 発現量が薬物治療反応群に比べて有意に低かったという今回の結果から、L1 mRNA 発現量は薬物治療抵抗性うつ病の生物学的指標となり得る可能性が示唆された。

E. 結論

大うつ病性障害患者末梢白血球における GDNF、NRTN、ARTN、NT-3 mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低いことが示された。また、双極性障害患者群うつ病相における NCAM mRNA 発現量は健常群に比べ有意に低下しており、L1 mRNA 発現量は有意に増加していた。これらの結果は、本研究で差の認められた遺伝子群が大うつ病性障害患者および双極性障害患者における state-marker となり得る可能性を示唆している。

さらに、薬物治療非反応群における L1 mRNA 発現量の有意な低下は、難治例におけるバイオロジカルマーカーとなる可能性が示唆された。今後はより大規模な調査を行うとともに、L1 mRNA 発現量低下の分子メカニズムを検討することで、気分障害の病態の一端を解明できることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanuki T, Funato H, Uchida S, Matsubara T, Kobayashi A, Wakabayashi Y, Otsuki K, Nishida A, Watanabe Y.: Increased expression of splicing factor SRp20 mRNA in bipolar disorder patients. Journal of Affective Disorders, 110: 62-69, 2008
2. Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Matsubara T, Fujimoto M, Funato H, and Watanabe Y.: Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. Journal of psychiatric research, 42: 1145-1153, 2008
3. Wakabayashi Y, Uchida S, Funato H, Matsubara T, Watanuki T, Otsuki K, Fujimoto M, Nishida A, Watanabe Y.: State-dependent changes in the expression levels of NCAM-140 and L1 in the peripheral blood cells of bipolar disorders, but not in the major depressive disorders. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry 32, 1199-11205, 2008
4. Fujimoto M, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Otsuki K, Matsubara T, Suetsugi M, Funato H, Watanabe Y.: Reduced expression of glyoxalase-1 mRNA in mood disorder patients. Neuroscience letters 438: 196-199, 2008

E. 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

感情障害における膜受容体から細胞骨格へのシグナル伝達機能に関する脳科学的研究

分担研究者 白尾 智明

群馬大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：本研究は神経の発生・移動・分化に関連するうつ病の脳器質性発症脆弱性の病態生理の解明と修復の可能性を動物や細胞レベルでの脳科学的基礎研究で探求する。成熟脳における新生神経細胞や移動神経細胞の同定法を開発し、うつ病における神経新生の全体像を明らかにする。嗅球摘出モデルマウスにおける神経細胞移動と行動異常およびシナプス機能蛋白のmRNAの変動を解析する。

A. 研究目的

本研究は神経の発生・移動・分化に関連するうつ病の脳器質性発症脆弱性の病態生理の解明と修復の可能性を動物や細胞レベルでの脳科学的基礎研究で探求し、その成果を死後脳の免疫組織学的解析により検証することを目的とする。さらに、本研究成果をうつ病の診断、治療に応用することを目指す。

発生過程における神経細胞は脳室下帯で分裂・増殖し、その後その細胞本来場所に移動する。そして樹状突起を成長させるとともに、神経軸索を伸ばし、遠く離れた目的神経細胞に投射し、機能的神経回路網を形成する。この神経軸索の成長速度やその方向性を決めるのに重要な構造は神経軸索の末端に形成される成長円錐である。今回我々は軸索の成長メカニズムを解明するために、成長円錐内でのアクチン関連タンパクの分布を解析し、その中でアクチン弓のみ特徴的に存在している蛋白を同定し、次にその蛋白の発現量変化が軸索成長に及ぼす影響を解析した。

B. 研究方法

妊娠18日目のラットを深麻酔後、胎仔を取り出し、氷冷後胎仔脳から海馬を取り出し、定法により解離神経細胞を調整し、バンカー法を用いて初代解離神経細胞培養を行う。ドレブリンのノックダウンや過剰発現を行うためには、ドレブリンshRNAベクターあるいは、ドレブリンE発現ベクターを解離細胞にエレクトロポレーション法により、導入後バンカー法による培養を行った。培養開始後48時間後にグルタルアルデヒドとパラホルムアルデヒドを含む固定液により固定し、

その後、ニューラビンII、ミオシンII、ドレブリンE、ゲルゾリン、Arp3、プロフィリン、 α アクチニン、 β アクチン、ファッシン、ピンキュリン、SH3P7抗体を一次抗体とし、FITC標識あるいはローダミン標識あるいはCy5標識二次抗体を用いて免疫蛍光染色を行った。免疫染色像はcool Snap CCDカメラを装備したツァイス蛍光顕微鏡で、63倍の対物レンズを用い、メタモルフォイメージングシステムを用いて撮影、解析した。

（倫理面への配慮）

動物実験は群馬大学動物実験規定に則り、必要最小数の動物を用い、痛みも麻酔により最小限にとどめて行った。実験計画は群馬大学昭和町キャンパス動物実験委員会により承認を得ている。

C. 研究結果

ニューラビンII、ミオシンII、ドレブリンE、ゲルゾリン、Arp3、プロフィリン、 α アクチニン、 β アクチン、ファッシン、ピンキュリン、SH3P7など種々のアクチン結合蛋白の成長円錐内での局在を免疫組織化学的に解析し、ゲルゾリン、ニューラビンII、ドレブリンEは成長円錐のアクチン弓に濃縮していることを発見した。次に、タイムラプスイメージングでドレブリンの動きを解析し、トレッドミルにより逆向性に輸送されたアクチン線維はアクチン弓に到達するとドレブリンが結合すると同時に短く切断され、ミオシンII ATPase 依存性に中心部まで運ばれ、そこで消失することを見いだした。さらに、ドレブリンの活性はミオシンIIと同じシグナル経路

上にあることが判った。また、微小管はドレブリン結合型のアクチン繊維と結合できることが判り、またノックダウンや過剰発現の実験を用いて成長円錐の伸展のためにドレブリンが必要なことがわかった。

D. 考察

神経成長円錐の運動制御として、アクチンに基盤を置く考え方と微小管に基盤を置く考え方が提唱されているが、本研究により、アクチンと微小管がドレブリンを介して結合することにより制御されている新たな可能性が示された。

E. 結論

選択的神経回路形成の基盤となる神経軸索成長円錐の成長制御機構に、アクチンと微小管のレブリンを介した結合が重要な役割を果たしていることが判り、うつ病の脳器質性発症脆弱性の病態として、アクチンおよび微小管結合蛋白の解析の重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue KH, Mikuni M, Shirao T, "Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain: coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration" *Neuroscience*. 152:670-682 (2008)
2. Ivanov A, Esclapez M, Pellegrino C, Tomoaki Shirao T, and Ferhat L. "Drebrin A regulates the dendritic spine plasticity and synaptic function in cultured hippocampal neurons" *J. Cell Sci*. 122: 524-534 (2009)
3. Takahashi, T, Yamazaki, H, Hanamura K, Sekino Y and Shirao T "AMPA receptor inhibition causes abnormal

dendritic spines by destabilizing drebrin" *J Cell Sci*. in press.

4. Mizui T, Kojima N, Yamazaki H, Katayama M, Hanamura K, Shirao T. "Drebrin E is involved in the mechanism regulating axonal growth through actin-myosin interactions." *J Neurochem* in press.
5. 児島伸彦、関野祐子、白尾智明: 樹状突起スパインの形成と機能制御にかかわるアクチン細胞骨格蛋白質。蛋白質核酸酵素 53: 424-429, 2008

2. 学会発表

1. 8th Biennial Meeting of the Asia-Pacific Society for Neurochemistry (APSN 2008) Tomoaki Shirao "Ionotropic glutamate receptors modify dendritic spine morphology by regulating drebrin dynamics". Shanghai, PR China (Invited) June 24-26th
2. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2008 Kenji Hanamura, Nobuhiko Kojima, Hiroyuki Yamazaki, Tomoaki Shirao "Isoform conversion of drebrin during neuronal development regulates synapse formation and fear memory." Washington, DC, Nov. 15-19
3. Society for Neuroscience 37th Annual Meeting, 2008 Hiroyuki Yamazaki, Kenichi Kato, Yuko Sekino, Tomoaki Shirao "Regulation of dendritic spine formation by Spikar-Drebrin interaction" Washington, DC, Nov. 15-19
4. 山崎博幸、加藤健一、関野祐子、白尾智明 "Spikar, a novel transcriptional-coactivator, regulates dendritic spine formation" 第81回日本薬理学会年会、横浜、2008年3月17日～19日
5. 児島伸彦、竹田麗子、白尾智明 "Changes in expression level of synaptic-function related molecules in the hippocampus

- of mouse depression model” 第 85 回日本生理学会大会、東京、2008年3月25日～27日（口演）
6. 白尾智明 「樹状突起スパインの蛋白集積メカニズム」 第一回微小領域の形づくり研究会、渋川、2008年4月24日
 7. 水井利幸、山崎博幸、児島伸彦、白尾智明 “神経突起伸長におけるアクチン結合蛋白質ドレブリンの役割” 神経組織の成長・再生・移植研究会 第23回学術集会、千葉、2008年5月17日
 8. 児島伸彦、竹田麗子、白尾智明 “Deficit of the conversion of drebrin isoforms aggravates hyper locomotion in the olfactory bulbectomized mice” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
 9. 山崎博幸、白尾智明 “C-terminal region of Spikar facilitate the dendritic spine formation” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
 10. 花村健次、柳川右千夫、白尾智明 “Actin cytoskeletal organization of postsynaptic site on GABAergic neurons” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
 11. 白尾智明、笹川快夫、山崎博幸、児島伸彦 “Type II calcium/calmodulin-dependent protein kinase interacts with drebrin” 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9日～11日
 12. 水井俊幸、山崎博幸、白尾智明 「Regulation of axonal outgrowth by drebrin-mediated F-actin reorganization」 第51回日本神経化学大会、富山、2008年9月11日～13日（口演）
 13. 白尾智明、山崎博幸 「Spine formation induced by Spikar is negatively regulated with drebrin」 第51回日本神経化学大会、富山、2008年9月11日～13日（口演）
 14. 水上喜久、花村健次、勝又信哉、星野弘毅、児島伸彦、吉田由香里、鈴木義行、中野隆史、白尾智明 「成体ラット脳内新生ニューロンの放射線感受性の検討」 第55回北関東医学会総会9月25日～26日
 15. Takamatsu Y, Han W, Endo S, Shirao T, Kojima N, Ikeda K. “Inhibitory role of inducible cAMP early repressor (ICER) in methamphetamine-induced locomotor sensitization: a study in ICER knockout and ICER I overexpressing mice” 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2008年10月1日～3日
 16. 花村健次、竹田麗子、柳川右千夫、白尾智明 「海馬 GABA 作動性ニューロンの興奮性シナプス後部におけるドレブリンの局在」 第17回『海馬と高次脳機能学会、金沢、2008年11月22日～23日（口演）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
特に無し
 2. 実用新案登録
特に無し
 3. その他
特に無し

大脳皮質における GABA 神経亜型、錐体細胞の機能的結合に関する神経生理学的研究

分担研究者 川口 泰雄

自然科学研究機構・生理学研究所 教授

研究要旨：前頭皮質回路を大脳システムの中での機能的モジュールとして捉え、うつ病などを引き起こす皮質局所回路を錐体・GABA ニューロンのサブタイプレベルから理解することを旨として今年度は、(1) 大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの構成、(2) 大脳皮質 FS 細胞の徐波状態における発火様式を調べた。その結果、(1) GABA 細胞の約 9 割が 6 種類の分子マーカーの内、少なくとも一つを持つこと、(2) FS 細胞ごとに徐波 Up 状態での発火パターンに特異性があることがわかった。

A. 研究目的

大脳皮質、特に前頭皮質は、それが投射する大脳基底核の線条体とともに精神活動や運動・行動にとって非常に重要な場所であり、これらの異常は躁鬱病や統合失調症などの精神疾患を引き起こす。近年、皮質や基底核における異常脳部位の同定が進むと同時に、各疾患における遺伝子異常も捉えられるようになってきた。特に、大脳皮質の GABA 細胞は多様なニューロン群からできているが、鬱病や統合失調症において、その中のサブタイプが選択的に変化している可能性が出てきている。しかし、精神疾患における分子レベルでの病的変化と、正常と異なる活動をする脳部位に関する知見を結びつけて病態解明していくのは容易ではない。その理由の一つは、前頭皮質や、それに密接に関連する前脳領域での構成細胞の種類やシナプス結合ルールが殆どわかっていなかったことによる。最近になり電気・形態・分子的性質や軸索投射パターンを組み合わせることで、ようやく前頭皮質の機能的ニューロンタイプが明らかにされつつある。本研究ではこれまでに同定してきた錐体細胞・GABA 作働性細胞サブタイプの知見をもとに、前頭皮質局所回路を大脳システムの中での機能的モジュールとして捉え、うつ病などを引き起こす皮質局所回路をニューロンタイプのレベルから理解することを目指している。今年度は、大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの構成、大脳皮質 FS 細胞の徐波状態における発火様式を調べた。

B. 研究方法

(I) GABA 細胞分子的サブタイプの解析

GABA 細胞の化学的マーカーである、6 種類のペプチドやカルシウム結合蛋白質の蛍光免疫組織化学でサブタイプを同定した。サブタイプの GABA 細胞集団での割合を出すのに、GABA 細胞特異的に蛍光を発現している遺伝子改変ラットを用いた。

(II) In vivo での FS 細胞の発火パターン解析

抱水クロラル麻酔下ラットの大脳皮質から局所電場電位を記録しながら、FS 細胞とみられるニューロンから細胞外ユニット記録し、記録後、傍細胞外通電で記録細胞を染色した。FS 細胞と確認するために、分子マーカーであるパルプアルブミンの蛍光免疫組織化学を記録細胞に適用した。

(倫理面への配慮)

本研究ではラットを実験動物として用いたが、生理学研究所・動物実験委員会に研究計画書を提出し審査を受け、研究所長から承認されている。

C. 研究結果

(I) 大脳皮質 GABA 作働性ニューロンの構成

大脳皮質 GABA 細胞が選択的に蛍光標識され、それらを錐体細胞から容易に区別できるラットを用いて脳切片標本で GABA 細胞から記録し、特異的発現分子が知られていないニューログリアフォーム細胞の解析を行った。ニューログリアフォーム細胞の特有な発火様

式を確認した上で、化学的マーカーを検索した。その結果、これらがアクチン結合蛋白質であるアルファ-アクチニン-2を選択的に発現することがわかった。そこで、GABA細胞蛍光標識の利点を生かして、パルプアルブミン、ソマトスタチン、VIP、コレシストキニン、カルレチニン、アルファ-アクチニン-2という、GABA細胞の細胞体に発現する6種類のペプチド・蛋白質の発現様式を定量的に調べた。GABA細胞の中での各物質の発現割合をみると、1層、2/3層、5層では9割以上、6層では9割近くのGABA細胞が6つのマーカーの内、少なくとも一つを持っていることがわかった。

(II) 大脳皮質FS細胞の徐波状態における発火様式

大脳新皮質ニューロンは睡眠中に脱分極のUp状態と過分極のDown状態を繰り返し、1ヘルツ以下の徐波と呼ばれるリズムで振動している。さらにUP状態には、視床由来の7から14ヘルツのスピンデル波と、皮質自身が作る30から80ヘルツのガンマ波がのっている。これらのリズム制御には皮質の抑制性介在ニューロンが重要な働きをされると考えられている。そこで、抑制性ニューロンで最も数が多いFS細胞で、徐波時に現れる3種類のリズムでの発火パターンを調べた。Upでの発火時期をみると、前半と後半のどちらかで発火しやすいFS細胞があることがわかった(EarlyとLate FS細胞)。Early FS細胞は脳波が徐波から脱同期化すると発火頻度が下がり、逆にLate FS細胞は脱同期化すると発火頻度が上がった。これからLate FS細胞は覚醒時の認知機能に重要な働きをするのではないかと考えられる。この二種類のFS細胞はUp上のスピンデル・ガンマ波の異なる位相で発火した。Early FS細胞はLate FS細胞よりスピンデル波に強くカップリングし、これら振動の早い位相で発火した。スピンデルとガンマでの発火しやすい位相の間には相関が見られた。

D. 考察

殆どの皮質GABA細胞がニューロペプチド・アクチン結合蛋白質・カルシウム結合蛋白質などの6つの分子マーカーのどれか一つは発現することは、多様であると考えられているGABA細胞の同定に今後有用である。精神神経疾患のいくつかは、皮質抑制系の異常によって引き起こされている可能性がある。ラットとヒトでは、分子マーカー発現様式は若

干異なると考えられるが、精神神経疾患の病因に関与するサブタイプの同定には、これらマーカーごとの変化を解析する必要がある。

睡眠時の徐波で認知記憶の固定化が起きている考えがあり、徐波においても、覚醒時の情報が再現されている可能性がある。FS細胞ごとにUp状態での発火パターンが時間的に分化していることは、UPが単純な脱分極ではなく、UPには時系列構造があることを示唆する。Early FS細胞がスピンデル波によく同期することから、最初スピンデル波で同期的に引き起こされた局所的なガンマ波がEarly FS細胞からLate FS細胞へ伝えられ、このガンマ波にのって情報が移動していく可能性を示唆している。

E. 結論

大脳皮質GABA細胞は多様であると考えられているが、比較的少数の分子マーカーで、基本的サブタイプを同定できることがわかった。最近、統合失調症では、ガンマ波の異常がみられることが分かってきた。また、統合失調症では、パルプアルブミン陽性細胞の異常も見られている。FS細胞がガンマ波とよく同期し、発火位相で分化していることは、FS細胞が認知記憶で重要な役割をしており、その異常が統合失調症に関与するという考えを支持する。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Uematsu M, Hirai Y, Karube F, Ebihara S, Kato M, Abe K, Obata K, Yoshida S, Hirabayashi M, Yanagawa Y, Kawaguchi Y (2008) Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic Venus-expressing rats. *Cereb Cortex* 18:315-330.
2. Puig MV, Ushimaru M, Kawaguchi Y (2008) Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP-states. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 8428-8433.
3. Otsuka T, Kawaguchi Y (2008)

Firing-pattern dependent specificity of cortical excitatory feed-forward subnetworks. J Neurosci 28:11186-11195.

4. Kawaguchi Y, Karube F (2008) Structures and Circuits: Cerebral Cortex, Inhibitory cells. "The New Encyclopedia of Neuroscience" (Ed. Squire L), Elsevier, Amsterdam.

2. 学会発表

1. Mieko Morishima, Yasuo Kawaguchi: Excitatory and inhibitory recurrent connections dependent on pyramidal cell subtypes in layer 5 of frontal cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
2. Yasuharu Hirai, Mieko Morishima, Yasuo Kawaguchi: Pyramidal neuron subtypes of rat frontal cortex projecting to the perirhinal cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
3. Takeshi Otsuka, Yasuo Kawaguchi: Specificity of excitatory connections from layer 2/3 to layer 5 cortical cells. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
4. Yasuyo Tanaka, Yasuhiro Tanaka, Takahiro Furuta, Yuchio Yanagawa, Yasuo Kawaguchi, Takeshi Kaneko: Connections of GABAergic interneurons to corticospinal neurons in the cerebral cortex. 第31回日本神経学会科学大会, 平成20年7月9-11日, 東京
5. 川口泰雄: 大脳皮質のニューロン多様性と特異的振動. 第39回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 平成20年11月8-9日, 名古屋
6. Yoshiyuki Kubota, Sayuri Hatada, Akio Sekigawa, Naoki Shigematsu, Yasuo Kawaguchi: The excitatory and inhibitory synapse densities on various GABAergic nonpyramidal cells in the rat cerebral cortex. 38th Annual Meeting Society For Neuroscience. Washington D.C., 11.15-19, 2008

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

躁うつ病の動物病態モデルの作成と新規気分安定薬のスクリーニング法の確立

分担研究者 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

研究要旨： 本研究の目的は、躁うつ病の動物モデルを作成すると共に、その病態を解析し、新規気分安定薬のスクリーニング法を確立することである。本年度は、気分障害をしばしば伴うウォルフラム病の原因遺伝子である *Wfs1* のノックアウトマウスの躁うつ病モデルマウスとしての妥当性を検証した。その結果、情動に基づく運動が遅いという特徴が見られ、うつ状態における制止症状と類似していると考えられた。このマウスが気分安定薬の評価に利用可能である可能性が示唆された。

A. 研究目的

躁うつ病（双極性障害）は、躁状態、うつ状態の再発を繰り返すことにより社会生活障害を来す疾患である。既存の気分安定薬の作用が十分でないため、再発を繰り返す患者が多いことから、新たな気分安定薬の創薬が望まれている。リチウムやバルプロ酸などの気分安定薬が様々な分子メカニズムを介して神経細胞に影響することが明らかとなってきたが、双極性障害の動物モデルが存在しないことから、創薬研究が進んでいなかった。

劣性遺伝病であるウォルフラム病は、うつ病、精神病、自殺を高頻度に伴い、双極性障害を伴う場合もある。その保因者においても自殺やうつ病が多く見られること、原因遺伝子 *Wfs1* が 4p16 という双極性障害との連鎖が指摘されている部位にあることとあわせ、双極性障害の候補遺伝子と考えられてきた。一方我々は、双極性障害に関して不一致な一卵性双生児間で発現量が異なる遺伝子を網羅的に探索した結果、小胞体ストレス反応関連遺伝子 *XBP1* の発現低下に注目していたが、神経芽細胞腫細胞において *XBP1* の標的遺伝子を探索した結果、*WFS1* が *XBP1* により誘導されることを見出した。これらのことから、*Wfs1* ノックアウトマウスは、双極性障害のモデル動物になる可能性がある。

そこで本年度は、*Wfs1* ノックアウトマウスが、双極性障害モデルマウスになりうるかどうかについて検討した。

B. 研究方法

WFS1 ノックアウトマウスの網羅的行動解

析は、理化学研究所脳科学総合センターリサーチリソースセンターにて行った。行動テストバッテリーは、12 週齢のマウスで行った。バッテリーの内容は、オープンフィールド、高架式十字迷路、驚愕反応、プレパルス抑制テスト、モリス水迷路、受動回避学習、積極回避学習、強制水泳試験、社会的相互作用試験である。

また、行動リズムについては、動物実験施設の輪回し行動量測定装置を用いて測定した。（倫理面への配慮）

本研究に関しては、理化学研究所和光動物実験審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

Wfs1-KO マウスでは、以前我々が変異 *Polg*-TG マウスで見出したような、朝になっても輪回しを続ける等の日内行動リズム変化や周期的行動変化は見られなかった。

一方、行動テストバッテリーでは、オープンフィールド、高架式十字迷路、驚愕反応、プレパルス抑制テスト、モリス水迷路では、空間学習には問題ないと考えられたが、プラットフォームにたどり着くまでの時間がかかる特徴がみられた。また、受動回避学習、積極回避学習において、有意な差が見られた。2 日間連続して施行した強制水泳試験では、野生型で見られる 2 日目の無動時間延長が見られなかった。また、社会的相互作用の低下が見られた。

D. 考察

WFS1 ノックアウトマウスは、いくつかの

行動試験(受動回避学習、積極回避学習、モリス水迷路)で、動作が遅いという特徴が見られた。その他の試験では運動面に異常が見られず、これらの情動に基づく運動のみが遅いことから、これらの所見はうつ病患者に見られる「制止」に類似の変化と考えた。

今回の所見から、WFS1 ノックアウトマウスは、創薬研究などにおいて、うつ病のモデルマウスとして用いることができる可能性が示唆された。

E. 結論

Wfs1 ノックアウトマウスは、躁うつ病モデルマウスとして有用と考えられ、創薬研究における評価系として用いることができると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y: Behavioral and gene expression analyses of *Wfs1* knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neurosci Res* 61(2):143-58, 2008
2. Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Ishiwata M, Kato T: A marked effect of electroconvulsive stimulation on behavioral aberration of mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects. *PLoS ONE* 3(3): e1877, pdf, 2008
3. Kazuno AA, Munakata K, Tanaka M, Kato N, Kato T: Relationships between mitochondrial DNA subhaplogroups and intracellular calcium dynamics. *Mitochondrion* 8(2):164-169, 2008.
4. Kakiuchi C, Ishigaki S, Oslowski CM, Fonseca SG, Kato T, Urano F: Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94. *PLoS ONE*. 4(1):e4134 pdf, 2009
5. Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T.

Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12(1):33-43, 2009

2. 学会発表

なし。

(発表誌巻号・頁・発行年等も記入)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行一覧表

研究成果の刊行一覧表

三國雅彦

氏名	タイトル	雑誌／書籍名	巻	頁	年
Ariga M, Uehara T, Takeuchi K, Ishige Y, Nakano R, Mikuni M.	Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in delinquent female adolescents.	J Child Psychol Psychiatry.	49 (1)	79-87	2008
Suda M, Sato T, Kameyama M, Ito M, Suto T, Yamagishi Y, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M.	Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study.	Neurosci Res.	60 (3)	319-26	2008
Sakai T, Oshima A, Nozaki Y, Ida I, Haga C, Akiyama H, Nakazato Y, Mikuni M.	Changes in density of calcium-binding-protein-immunoreactive GABAergic neurons in prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder.	Neuropathology.	28 (2)	143-50	2008
Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H, Yuuki N, Fukuda M, Amanuma M, Endo K, Mikuni M.	Relationship between age at onset and magnetic resonance image-defined hyperintensities in mood disorders.	J Psychiatr Res.	42 (6)	443-50	2008
Takahashi K, Oshima A, Inoue K, Takeyoshi H, Fukuda M, Mikuni M.	Novel Augmentation therapy with cilostazol for the geriatric major depressive disorder patient with deep white matter hyperintensities on T2-Weighted brain MRI: A case report.	Pharmacopsychiatry	41	37-39	2008
Sato H, Horikawa Y, Iizuka K, Sakurai N, Tanaka T, Shihara N, Oshima A, Takeda J, Mikuni M.	Large-scale analysis of glucocorticoid target genes in rat hypothalamus.	J Neurochem.	106 (2)	805-14	2008
Takei Y, Kumano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M.	Preattentive dysfunction in major depression: A magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity.	Psychophysiology.	46 (1)	52-61	2009
Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, Suda M, Sato T, Song M, Fukuda M, Mikuni M.	Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: A near-infrared spectroscopy study	Neurosci Res.	63 (1)	47-51	2009

Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, Mikuni M.	Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex.	Brain Res.	3, 1252	152-60	2009
Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue HK, Mikuni M, Shirao T.	Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain: coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration.	Neuroscience.	27; 152 (3)	670-82	2008

新井平伊

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Nakano Y, Baba H, Maeshima H, Kitajima A, Sakai Y, Baba K, Suzuki T, Mimura M, Arai H	Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression.	J Affect Disord.	111	46-51	2008

池田研二

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Iritani S, Tsuchiya K, Arai T, Akiyama H, Ikeda K	An atypical autopsy case of Lewy body disease with clinically diagnosed major depression.	Neuropathology	28	652-659	2008

渡辺義文

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Watanuki T, Funato H, Uchida S, Matsubara T, Kobayashi A, Wakabayashi Y, Otsuki K, Nishida A, Watanabe Y	Increased expression of splicing factor SRp20 mRNA in bipolar disorder patients.	Journal of Affective Disorders	110 (1-2)	62-69	2008
Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Matsubara T, Fujimoto M, Funato H, Watanabe Y	Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression.	Journal of Psychiatric Research	42 (14)	1145-1153	2008

Fujimoto M, Uchida S, Wtanuki T, Wakabayashi Y, Otsuki K, Matsubara T, Suetsugi M, Funato H, Watanabe Y.	Reduced expression of glyoxalase-1 mRNA in mood disorder patients	Neuroscience letters	438 (2)	196-199	2008
Wakabayashi Y, Uchida S, Funato H, Matsubara T, Watanuki T, Otsuki K, Fujimoto M, Nishida A, Watanabe Y.	State-dependent changes in the expression levels of NCAM-140 and L1 in the peripheral blood cells of bipolar disorders, but not in the major depressive disorders.	Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry	32 (5)	1199-11205	2008

白尾智明

氏名	タイトル	雑誌／書籍名	巻	頁	年
Song M, Kojima N, Hanamura K, Sekino Y, Inoue KH, Mikuni M, Shirao T	"Expression of drebrin E in migrating neuroblasts in adult rat brain: coincidence between drebrin E disappearance from cell body and cessation of migration"	Neuroscience	152	670-682	2008
Ivanov A, Esclapez M, Pellegrinol C, Tomoaki Shirao T, and Ferhat L	"Drebrin A regulates the dendritic spine plasticity and synaptic function in cultured hippocampal neurons"	J. Cell Sci.	122	524-534	2009
Takahashi, T, Yamazaki, H, Hanamura K, Sekino Y and Shirao T	"AMPA receptor inhibition causes abnormal dendritic spines by destabilizing drebrin"	J Cell Sci.			in press
Mizui T, Kojima N, Yamazaki H, Katayama M, Hanamura K, Shirao T.	"Drebrin E is involved in the mechanism regulating axonal growth through actin-myosin interactions."	J Neurochem			in press

川口泰雄

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Uematsu M, Hirai Y, Karube F, Ebihara S, Kato M, Abe K, Obata K, Yoshida S, Hirabayashi M, Yanagawa Y, Kawaguchi Y	Quantitative chemical composition of cortical GABAergic neurons revealed in transgenic Venus-expressing rats.	Cereb Cortex	18	315-330	2008
Puig MV, Ushimaru M, Kawaguchi Y	Two distinct activity patterns of fast-spiking interneurons during neocortical UP-states.	Proc Natl Acad Sci USA	105	8428-8433	2008
Otsuka T, Kawaguchi Y	Firing-pattern dependent specificity of cortical excitatory feed-forward subnetworks.	J Neurosci	28	11186-11195	2008

加藤忠史

氏名	タイトル	雑誌/書籍名	巻	頁	年
Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y	Behavioral and gene expression analyses of Wfs1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder.	Neurosci Res	61 (2)	143-58	2008
Kazuno AA, Munakata K, Tanaka M, Kato N, Kato T	Relationships between mitochondrial DNA subhaplogroups and intracellular calcium dynamics.	Mitochondrion	8 (2)	164-169	2008
Hayashi A, Kasahara T, Kametani M, Toyota T, Yoshikawa T, Kato T	Aberrant endoplasmic reticulum stress response in lymphoblastoid cells from patients with bipolar disorder.	Int J Neuropsychopharmacol	12 (1)	33-43	2009
Kakiuchi C, Ishigaki S, Osowski CM, Fonseca SG, Kato T, Urano F	Valproate, a mood stabilizer, induces WFS1 expression and modulates its interaction with ER stress protein GRP94.	PLoS ONE	4 (1)	e4134	2009
Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Ishiwata M, Kato T	A marked effect of electroconvulsive stimulation on behavioral aberration of mice with neuron-specific mitochondrial DNA defects.	PLoS ONE	3 (3)	e1877	2008

IV. 研究成果の別刷

Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in delinquent female adolescents

Michio Ariga,¹ Toru Uehara,¹ Kazuo Takeuchi,² Yoko Ishige,¹ Reiko Nakano,³ and Masahiko Mikuni¹

¹Department of Psychiatry and Human Behaviour, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan; ²Takasaki University of Health and Welfare, Takasaki, Japan; ³Haruna Joshi Gakuen (Female Reformatory School), Gunma, Japan

Background: Although juveniles within the justice system have high psychiatric morbidity, few comprehensive investigations have shown posttraumatic stress disorder (PTSD) in female delinquents. Here, we aim to describe the nature and extent of PTSD and trauma exposure and to clarify the relationships among comorbidity and psychosocial factors in juvenile female offenders. **Method:** Sixty-four girls were randomly interviewed using structured tools. Self-report measures were used to assess depression, eating behaviour, impulsivity and parental attitude. **Results:** The PTSD prevalence was 33%, and 77% of the female juvenile offenders had been exposed to trauma. The offenders with PTSD showed a significantly high psychiatric comorbidity. Depression and adverse parenting were associated with PTSD development, and abnormal eating was also correlated with PTSD symptoms. Marked differences in the frequency and intensity of PTSD evaluation depending on the type of comorbidity and trauma were observed. **Conclusions:** Incarcerated young females in Japan have serious trauma-related problems, and the degree of depression is a strong predictor of PTSD development and symptoms. This study highlights the importance of adequate diagnosis and treatment of PTSD in delinquent female adolescents. **Keywords:** Trauma, female, delinquency, comorbidity, depression, eating disorder, posttraumatic stress disorder. **Abbreviations:** CAPS: Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV; MINI-kid: Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents; DSD: DSM Scale for Depression; BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale 11th version; EAT-26: Eating Attitudes Test-26; PBI: Parental Bonding Instrument; IES-R: Impact of Event Scale-Revised.

Juvenile female offenders have high rates of trauma exposure. For instance, Cauffman, Feldman, Waterman, and Steiner (1998) showed that most incarcerated females are exposed to multiple types of trauma. Recent studies have revealed that witnessing a violent crime and being confronted with traumatic news are the most frequently reported sources of trauma in female juvenile offenders (Dixon, Howie, & Starling, 2005). In particular, a high lifetime PTSD incidence (67%) has been observed among young women in custody (Cauffman et al., 1998) compared with the general population's incidence range of 1–14% (American Psychiatric Association, 1994). It has been documented that chronic exposure to violence results in the numbing of feelings or substance use and increased risk-taking behaviours, including violent activities, in an attempt to cope with or adapt to the feeling of being unsafe (Crimmins et al., 2000). Additionally, Giaconia et al. (1995) found that those with any history of PTSD symptomatology (14.5%) were more likely than those without to have behavioural or emotional problems, interpersonal problems, academic failure, suicidal behaviour, and health problems. Based on the previous studies (Ruchkin, Schwab-Stone, Kuposov, Vermeiren, & Steiner, 2002; Dixon et al., 2005), there is evidence that juvenile offenders with PTSD experience higher

rates of comorbid psychiatric disorders than those without PTSD. In particular, evidence suggests that young female offenders with PTSD have more comorbidity than those without PTSD, with depression, substance abuse/dependence, psychoses and eating disorders occurring significantly and more frequently. Reasonably, it could be speculated that there is a mutual relevancy among juvenile offences including illicit drug use or delinquency, trauma exposures including adverse parenting, and psychological behavioural problems including mood lability, abnormal eating behaviours, or impulsivity.

In Japan, although there has been extensive research on the frequency of PTSD in incarcerated juvenile delinquents (Yoshinaga, Kadomoto, Otani, Sasaki, & Kato, 2004), there is little comprehensive and structured research on PTSD development, including several psychosocial measurements in female juvenile delinquents. The aims of this study are (1) to describe the nature and extent of trauma exposure and PTSD, (2) to clarify the point prevalence of PTSD, (3) to examine the relationship between psychiatric comorbidity and PTSD (traumatic exposure), (4) to analyse the associations between PTSD diagnosis and socio-demographic factors, depressive symptoms, impulsivity, abnormal eating behaviour and parenting attitude, (5) to determine the risks and factors that can be used to predict PTSD development, and whether PTSD

Conflict of interest statement: No conflicts declared.

© 2007 The Authors

Journal compilation © 2007 Association for Child and Adolescent Mental Health.

Published by Blackwell Publishing, 9600 Garsington Road, Oxford OX4 2DQ, UK and 350 Main Street, Malden, MA 02148, USA