

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成16年度採択研究代表者

西条 寿夫

(富山医科薬科大学大学院医学系研究科 教授)

「情動発達とその障害発症機構の解明」

1. 研究実施の概要

本研究では、情動発達および情動学習・記憶の神経機構ならびにその障害発症機構を、情動発現および社会的認知機能の中枢である大脳辺縁系(辺縁系)を中心に、分子・遺伝子(種々の受容体、DNAメチル化機構、シナプス形成機構などニューロンの機能制御に関与する分子・遺伝子機構)から細胞(ニューロンの種々の刺激に対する応答特性)・システム(脳領域と行動特性の相関)レベルで総合的に解明することを目的とする。

本年度は、I. 情動発達およびその学習・記憶の神経生理学的基盤を明らかにするため、覚醒行動下の正常発達動物(マウス、ラットおよびサル)およびD1受容体ノックアウトマウスの大脳辺縁系各部位からニューロン活動の記録を開始し、空間、報酬獲得行動、ヒトの表情などに対するニューロン応答性を解析した。II. その物質的基盤を分子・遺伝子レベルで解明するため、情動制御に関わる前頭前野および扁桃体特異的遺伝子操作マウス、脳に発現し神経栄養因子として機能する血小板由来増殖因子(PDGF)のコンディショナル遺伝子操作マウス、ならびにヒトにおいて精神遅滞、記憶・学習障害を示すATRX症候群原因遺伝子であるATRXノックアウトマウスの作製を開始した。また、海馬シナプス可塑性の障害と情動行動異常との関連を調べる目的で、ドレブリンのアイソフォーム変換欠損マウスの海馬体における長期増強の解析を行った。III. ヒトにおける情動発達、およびその障害発症過程を明らかにするため、健康者および思春期に発症する統合失調症患者を用いて小児～思春期に至る脳発達を画像医学的に検討するとともに、てんかん、外科的侵襲による精神的ストレス、および感染症による抗脳自己抗体発現などが小児の脳と行動発達に及ぼす影響を解析した。

尚、本年度は、初年度のため、非侵襲的脳機能計測機器(光トポグラフィー:NIRS)、神経生理学的解析機器、および動物行動解析機器などの導入を行い、次年度より本格的に解析していく予定である。

2. 研究実施体制

西条 研究グループ

① 研究分担グループ長: 西条 寿夫(富山医科薬科大学・医学系研究科・システム

情動科学、教授)

- ② 研究項目：情動発達ならびに情動学習機構の神経生理学的および行動学的解明

森 研究グループ

- ① 研究分担グループ長：森 寿（富山医科薬科大学・医学系研究科・分子神経科学、教授）
- ② 研究項目：情動発達ならびに情動学習の分子機構の解明

倉知 研究グループ

- ① 研究分担グループ長：倉知 正佳（富山医科薬科大学・医学部・精神神経医学、教授）
- ② 研究項目：ヒト脳の形態学および機能的発達と情動発達過程の解明情動発達

関野 研究グループ

- ① 研究分担グループ長：関野 祐子（東京大学医科学研究所 助教授、群馬大学大学院医学系研究科 客員助教授）
- ② 研究項目：情動と記憶の相互作用の生後発達に関する研究—シナプス機能低下モデル動物を用いた研究

3. 主な研究成果の発表

(1) 論文発表

- Tran A.H., Tamura R., Uwano T., Kobayashi T., Katsuki M., and Ono T. Dopamine D1 receptors involved in locomotor activity and accumbens neural responses to prediction of reward associated with place. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 2117-2122, 2005.
- Horie E., Tazumi T., Umeno K., Kamachi M., Kobayashi T., Ono T. and Nishijo H: Effects of facial expression on shared attention mechanisms. Physiol. Behav., 84: 397-405, 2005
- Imamura L., Kurashina K., Kawahira T., Omoteno M., and Tsuda M. Additional repression of activity-dependent c-fos and BDNF mRNA expression by lipophilic compounds accompanying a decrease in Ca²⁺ influx into neurons. Neurotoxicology 26: 17-24, 2005.
- Takeuchi T. Miyazaki T. Watanabe M. Mori H. Sakimura K. Mishina M. Control of synaptic connection by glutamate receptor $\delta 2$ in the adult cerebellum. J. Neurosci., 25 : 2146-2156. 2005.
- Gao Z, Sasaoka T, Fujimori T, Oya T, Ishii Y, Sabit H, Kawaguchi M, Kurotaki Y, Naito M, Wada T, Ishizawa S, Kobayashi M, Nabeshima YI,

Sasahara M. Deletion of the PDGFR- β gene affects key fibroblast functions important for wound healing. *J. Biol. Chem.* 280 : 9375-9389. 2005.

- Wang J, Tokoro T, Matsui K, Higa S, Kitajima I: Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-Akt pathway in endothelial cells. *Life Sciences* 76, 2257-2268. 2005.
- Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou S, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex* 15: 187-193, 2005.
- Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: an MRI study. *Psychological Medicine* 35: 549-560, 2005.
- Aoki C, Sekino Y, Hanamura K, Fujisawa S, Mahadomrongkul V, Ren Y, Shirao T. Drebrin A is a postsynaptic protein that localizes in vivo to the submembranous surface of dendritic sites forming excitatory synapses. *J Comp Neurol.* 483(4):383-402, 2005.