

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「精神・神経疾患の分子病態理解に
基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
研究課題「精神疾患の中間表現型「非成熟脳」の
発生機序の解明と制御法の探索」

研究終了報告書

研究期間 平成25年4月～平成26年3月

研究代表者:宮川 剛
(藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究(平成 25 年度)では、精神疾患の有力な中間表現型と考えられる「非成熟歯状回」の発生機序の詳細を、モデルマウスを用いて明らかにし、その制御法を確立することを目的とした。また、精神疾患患者の死後脳サンプルにおける非成熟脳の解析を行うことにより、精神疾患の治療ターゲットを詳細に選定することを試みた。本研究で得られた知見は、精神疾患の発症機構の理解、新規の診断・治療法の開発につながると考えられる。

<イ> 歯状回神経細胞の脱成熟のメカニズムの解析

- Schnurri-2 (Shn2) KO マウスにおいて、「非成熟歯状回」は生後 2~4 週齢の間で生じる歯状回神経細胞の脱成熟の過程を経て形成されることを既に示した (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)。この神経細胞の脱成熟の分子メカニズムを探るため、生後 2~4 週齢の間で生じる遺伝子発現の経時変化をマイクロアレイ解析により調べた。マイクロアレイデータの取得は完了し、そのデータをもとにバイオインフォマティクス解析を行い、脱成熟に関連するパスウェイの絞り込みを現在進めている (宮川グループ)。
- 非成熟歯状回について電気生理学的な特性の解析をさらに進めた。Shn2 KO マウスと前脳特異的カルシニューリン KO マウスにおいて、歯状回顆粒細胞に入力する貫通路シナプスの機能を検討したところ、グルタミン酸作動性のシナプスの変化を示唆する結果を得た (小林グループ)。

<ロ> 「非成熟歯状回」を効率的に正常化する方法の探索

- 非成熟歯状回を持つマウスでは共通して脳内で軽度な慢性炎症が生じていることが明らかとなっており、軽度慢性炎症が非成熟歯状回発生の原因のひとつとなっていることが推測される。Shn2 KO マウスにおいて、抗炎症剤イブuproフェンとロリプラムを投与することによって非成熟歯状回と一部の精神疾患様異常行動の改善に成功している (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)。そこで、これらの薬剤に加えて、非成熟歯状回および行動異常を効率的に正常化する最適な薬剤・投与方法 (投与量・期間・組み合わせなど) を探索した。複数の薬剤の併用投与により、行動異常のいくつかの項目 (活動量の亢進や作業記憶の障害、プレパルス抑制の低下) に改善傾向が見られた。今後、これらの薬剤の投与で非成熟歯状回が正常化されるかを分子発現解析・形態解析 (宮川グループ)、電気生理的解析 (小林グループ) にて調べる。さらに、上記<イ>の解析結果をもとに脱成熟に関連するパスウェイを制御する候補薬物が選定でき次第、その効果を同様に検討する (宮川グループ)。
- 非成熟歯状回を持つ複数系統のマウスにおいて、神経栄養因子 BDNF の発現が増えている (Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008; Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)。脱成熟における BDNF の役割を明らかにするため、BDNF の部位特異的欠損マウスにおいて、フルオキセチン投与による脱成熟が生じるかどうか調べる。この目的のため、歯状回特異的 BDNF KO マウスを作製した (宮川グループ)。

<ハ> ヒト死後脳サンプルを用いた非成熟脳の解析

- ヒト死後脳の遺伝子発現データを用いたバイオインフォマティクス解析により、統合失調症患者は前頭皮質も未成熟に近い状態である可能性が示された (宮川グループ)。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. Shn2 KO マウスの脳は統合失調症患者の脳と特徴が極めてよく類似していること、さらに脳内の慢性炎症が統合失調症の発症要因となっている可能性が高いことを示した論文 (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013) は、Altmetrics 解析において上位にランクされ (上位 2% [Altmetrics でフォローされた全 1,509,822 報中]、非常に強い関心を集めたことが示されている)。

2. 海馬だけでなく前頭皮質でも成熟異常が見られることから「非成熟歯状回」研究は「非成熟脳」研究に発展してきた。他の研究グループからも扁桃体や皮質の抑制性ニューロンの成熟異常についての研究結果が報告されてきたことから、「非成熟脳」という概念が国際的に評価され、今後の脳科学研究に大きなインパクトを与えることが予想される。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「宮川」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
宮川 剛	藤田保健衛生大学 総合医科学研究所	教授	H25.4～H26.3
大平 耕司	同上	講師→准教授	H25.4～H26.3
萩原 英雄	同上	助教	H25.4～H26.3
小清水 久嗣	同上	助教	H25.4～H26.3
高井 聡子	同上	ポスドク→助教	H25.4～H26.3
昌子 浩孝	同上	ポスドク	H25.6～H26.3
竹内 美和	同上	研究補助員	H25.4～H26.3
村井 美彩子	同上	研究補助員	H25.4～H26.3
竹内 理香	同上	研究補助員	H25.4～H26.3
杉本 渚	同上	研究補助員	H25.4～H25.10
岩永 剛	株式会社ハイテック	派遣	H25.4～H26.3

研究項目

- ・「非成熟歯状回」の発生メカニズムの解析
- ・「非成熟歯状回」のレスキュー方法の探索

②「小林」グループ

研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小林 克典	日本医科大学	講師→准教授	H25.4～H26.3
西坂 朋子	WDB	研究補助員	H25.7～H25.9

研究項目

- ・非成熟脳の発生メカニズムの生理学的解析
- ・非成熟脳のレスキュー方法の生理学的解析

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

A. 国内研究者との連携

- ・ 岡崎国立共同研究機構・生理学研究所の高雄特任准教授とは、行動実験、光遺伝学実験等において共同研究を進めており、定期的な会合を行うなど、綿密に連携して研究を進めている。

B. モデルマウスの供与

- ・ アステラス製薬(松本グループ)、ハーバード大学(Brownell 教授、Hensch 教授、Schroeder 博士)、ノースウェスタン大学(Meltzer 教授)、東大医学研究科(廣瀬教授)など、国内外の複数の製薬会社・研究機関に Shn2 KO マウスを供給し(予定含む)、共同研究を広く行っている(宮川グループ)。

C. 非成熟脳の解析

- ・ 山梨大医学部(小泉教授)、東京薬科大生命科学部(柳教授)、慶応大医学部(久保講師)、国立精神・神経医療研究センター神経研究所(永井室長)、京都大医学研究科(木下教授)、放医研分子イメージング研究センター(須原プログラムリーダー)などから、遺伝子改変マウスや各種の実験操作を施したマウス・マーマーモセットの脳サンプルを受け付け、非成熟脳の解析を行っている。

§ 3 研究実施内容及び成果

3.1 「非成熟歯状回」の発生機序の解析とレスキュー方法の探索 (藤田保健衛生大学・宮川グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

<イ> 歯状回神経細胞の脱成熟のメカニズムの解析

(a) オミクス解析

Shn2 KO マウスにおいて、非成熟歯状回は生後 2~4 週齢の間に生じる歯状回神経細胞の脱成熟の過程を経て形成されることが判明している (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)。脱成熟の分子メカニズムを調べるため、ジーンチップを用いて幼若期 Shn2 KO マウスにおける歯状回の網羅的遺伝子発現解析を行った (8, 11, 14, 17, 21, 25, 29 日齢)。全てのタイムポイントにおいてジーンチップデータの取得は完了した。

(b) バイオインフォマティクスの解析

フルオキセチン慢性投与により誘導された非成熟歯状回は、分子発現・電気生理学的特性の指標から、正常マウスの生後 10 日齢前後の細胞に近い性質を持つことが示されている (Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)。そこでフルオキセチン投与マウスを用いて歯状回のジーンチップ解析を行い、その遺伝子発現パターンの特徴をバイオインフォマティクス解析により調べた。

<ロ> 「非成熟歯状回」を効率的に正常化する方法の探索

(a) Shn2 KO マウスにおける解析

Shn2 KO マウスに抗炎症剤イブプロフェンとロリプラムを投与することによって非成熟歯状回と一部の精神疾患様異常行動が改善されたことを既に示している (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)。これらの薬剤に加え、抗炎症剤やすでに臨床で使用されている薬剤を中心に、非成熟歯状回および行動異常を効率的に正常化する最適な薬剤投与方法 (投与量・期間・組み合わせなど) の探索を行った。

(b) 部位特異的 BDNF 欠損マウスにおける解析

非成熟歯状回を持つ複数系統のマウスの歯状回において BDNF の発現増加が見られている。非成熟歯状回の形成における BDNF の役割を明らかにするため、歯状回特異 BDNF KO マウスにフルオキセチンを投与して脱成熟が生じるかどうか調べる。POMC-Cre マウスと floxed BDNF マウスを交配し、最終型の個体を得た。現在、歯状回特異的に BDNF 遺伝子の欠損が生じているかどうかを PCR により確認している。歯状回特異的に BDNF が欠損していることを確認でき次第、以下の実験を行う。まず、歯状回特異的な BDNF 欠損が歯状回神経細胞の成熟度に影響を与えるかを確認するため、成熟マーカー遺伝子の発現を調べる。歯状回特異的な BDNF 欠損が歯状回神経細胞の成熟度に影響を与えないことが確認できれば、フルオキセチンの慢性投与 (9 週齢の個体へ 3 週間の腹腔注射) を行う。BDNF が脱成熟の原因として関わる分子であれば、フルオキセチン投与による非成熟歯状回の形成は、BDNF 欠損マウスにおいて抑制・緩和されることが想定される。以上の方法により、歯状回神経細胞の脱成熟における BDNF の役割について検討を行う。

(c) 歯状回以外の脳の成熟度異常の解析

我々の非成熟歯状回の発見を発端に、情動を司る扁桃体においても「脱成熟」が生じること (Karpova et al., *Science*, 2011)、統合失調症患者の大脳皮質のバルバルブミン (PV) 陽性の抑制性介在神経細胞が擬似未成熟状態にあること (Gandal et al., *PLoS ONE*, 2012) など報告されてきている。さらに我々は、成熟に伴い形成される細胞外マトリクス・ペリニューロナルネット (PNN) を持つ PV 陽性介在性神経細胞の数が、フルオキセチン投与マウスの前頭皮質において減少していることを明らかにした。(図 1; Ohira et al., *Mol. Brain*, 2013)。PV、PNN は生後の発達に伴って発現が増加してくる分子であり、PV 陽性細胞の成熟マーカーと考えられている (Okaty et al., *J. Neurosci.*, 2009; Berretta, *Neuropharmacol.*, 2012)。つまり、フルオキセチン投与マウスの前頭皮質において PV 陽性介在性神経細胞が未成熟な状態にある可能性が高いことを示している。フルオキセチンによるこの種の細胞の脱成熟は、抗うつ薬の治療効果あるいは副作用の可能性が考えられる。また、Shn2 KO マウスの前頭皮質においても PV 陽性細胞 (Takao et al., *Neuropsychopharmacol.*, 2013)、PNN 陽性細胞 (未発表データ) の数が減っていることが分かかってきており、介在性神経細胞が未成熟な状態になっている可能性が高い。抗炎症薬や向精神薬のレスキュー効果についても検討する。

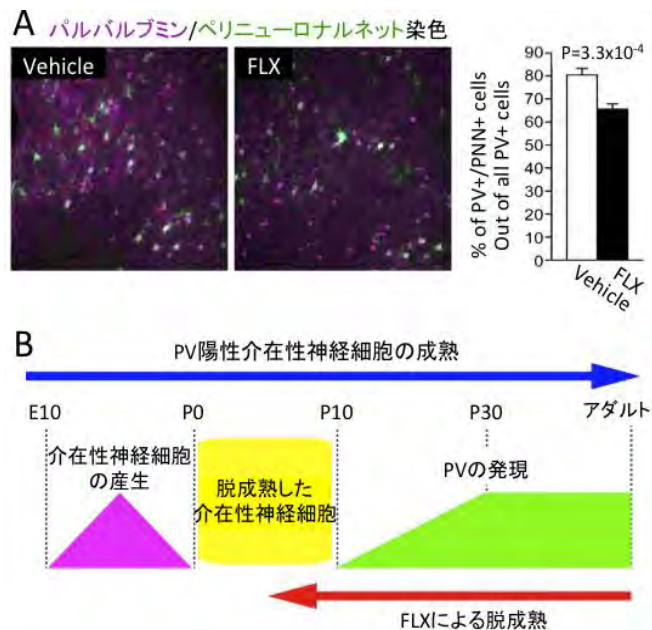


図 1. FLX 投与によるバルバルブミン陽性細胞の脱成熟：
A. フルオキセチン (FLX) の慢性投与により前頭皮質においてバルバルブミン (PV) /ペリニューロナルネット (PNN) 陽性細胞数の減少が見られた。B. PV の発現解析により、この種の介在性神経細胞は FLX により正常マウスの 0~10 日齢の細胞に近い状態になっていることが示唆された。Ohira et al., *Mol. Brain*, 2013 より改変。

＜ハ＞ ヒト死後脳サンプルを用いた非成熟脳の解析

本学 (藤田保健衛生大学) においてヒト死後脳サンプルを用いた実験を開始するに当たり、現在、倫理審査委員会による審査中である。福島医科大学 (共同研究者: 國井泰人先生) より統合失調症患者の死後脳サンプル提供を受ける予定があり、委員会の承認が得られ次第、非成熟脳の解析を開始する。

＜ニ＞ 追加支援期間内に実施したその他の研究項目

(a) 光遺伝学的手法を用いた神経活動の操作による歯状回神経細胞の成熟度変化の解析

うつ病の治療法である電気痙攣刺激 (未発表) やピロカルピン投与により誘導される自発性反復発作 (Shin et al, *Bipolar Disord*, 2013) により、マウスの歯状回神経細胞が脱成熟することを見出した。これらの知見は、神経細胞への興奮性の刺激が成熟度変化を誘導することを示唆している。しかしながら電気けいれん刺激では刺激部位を絞り込むことが困難であり、また、薬剤投与では神経活動を細かく制御することができない。そこで、歯状回神経細胞の過剰興奮と成熟度変化の因果関係を特定するため、光遺伝学的手法によって歯状回神経細胞特異的に刺激したときに成熟度変化が起きるかどうかを調べる。

4. 2 精神疾患モデルマウスの非成熟脳の生理学的解析(日本医科大学・小林グループ)

(1)研究実施内容及び成果

非成熟歯状回の発生メカニズムの解析

非成熟歯状回を示す複数のモデルマウスにおいて、歯状回顆粒細胞に入力するグルタミン酸作動性の貫通路シナプスの変化が示唆されている。抗うつ薬による脱成熟マウスではシナプス伝達の亢進と高頻度刺激による長期増強の低下が生じることを既に示した(Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)。未成熟歯状回を示す *Shn2* KO マウスを用いて貫通路シナプスの機能を検討したところ、シナプス伝達効率には変化が見られなかったが、高頻度刺激によるシナプス増強が低下することを示唆する結果を得た。同様に未成熟歯状回を示す前脳特異的カルシニューリン KO マウスについても貫通路シナプスの機能を検討した。カルシニューリン KO マウスでは、シナプス伝達効率に有意な減少が見られた。高頻度刺激によるシナプス増強については、有意ではないが、より強い刺激条件で減少傾向が見られた。 α CaMKIIヘテロKO マウスも未成熟歯状回を示すが、 α CaMKIIは長期増強の誘導に必須の分子であるため、高頻度刺激によるシナプス増強に關与するシグナル機構の不全が非成熟歯状回の発生に關与する可能性がある。

非成熟歯状回のレスキュー方法の探索

生理学的指標を用いて、抗炎症薬や各種向精神薬による非成熟歯状回のレスキュー効果のスクリーニングを行った。抗炎症薬の効果は現時点では見られていないが、非成熟状態を部分的に回復させる薬物が検出された。

§ 4 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 14件)

1. Koshimizu H, Takao K, Matozaki T, Ohnishi H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral analysis of cluster of differentiation 47 knockout mice. *PLoS One*, 9(2): e89584 (2014).
2. Hazama K, Hayata-Takano A, Uetsuki K, Kasai A, Encho N, Shintani N, Nagayasu K, Hashimoto R, Reglodi D, Miyakawa T, Nakazawa T, Baba A, Hashimoto H. Increased behavioral and neuronal responses to a hallucinogenic drug in PACAP heterozygous mutant mice. *PLoS One*, 9(2): e89153 (2014).
3. Kobayashi M, Nakatani T, Koda T, Matsumoto K, Ozaki R, Mochida N, Takao K, Miyakawa T, Matsuoka I. Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. *Mol Brain*, 7(1): 12 (2014).
4. Shoji H, Hattori S, Takao K, Miyakawa T. Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. *Journal of Visualized Experiments*, issue 85; doi: 10.3791/50871 (2014).
5. Yamashita N, Takahashi A, Takao K, Yamamoto T, Kolattukudy P, Miyakawa T, Goshima Y. Mice lacking collapsin response mediator protein 1 manifest hyperactivity, impaired learning and memory, and impaired prepulse inhibition. *Front Behav Neurosci*, 7:216 (2013).
6. Paemka L, Mahajan VB, Skeie JM, Sowers LP, Ehaideb SN, Gonzalez-Alegre P, Sasaoka T, Tao H, Miyagi A, Ueno N, Takao K, Miyakawa T, Wu S, Darbro BW, Ferguson PJ, Pieper AA, Britt JK, Wemmie JA, Rudd DS, Wassink T, El-Shanti H, Mefford HC, Carvill GL, Manak JR, Bassuk AG. PRICKLE1 interaction with SYNAPSIN I reveals a role in autism spectrum disorders. *PLoS One*, 8(12): e807737 (2013).
7. Ohira K, Takeuchi R, Iwanaga T, Miyakawa T. Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice: Supportive evidence for its dematuration effect on the prefrontal cortex. *Molecular Brain*, 6:43 (2013).
8. Hattori S, Aoki I, Saga T, Suhara T, Higuchi M, Miyakawa T. In vivo evaluation of cellular activity in alpha-CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7:76 (2013).
9. Ageta-Ishihara N, Yamakado H, Morita T, Hattori S, Takao K, Miyakawa T, Takahashi R, Kinoshita M. Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkin's disease, causes behavioral alterations but neurodegeneration in mice. *Mol. Brain*, 6:75 (2013).
10. Watanabe Y, Katayama N, Takeuchi K, Togano T, Ito R, Sato M, Yamazaki M, Abe M, Sato T, Oda K, Yokoyama M, Takao K, Fukaya M, Miyakawa T, Watanabe M, Sakimura K. Point mutation in syntaxin-1A causes abnormal vesicle recycling, behaviors, and short-term plasticity. *Journal of Biological Chemistry*, 288(48): 34906-19 (2013).
11. Shin R, Kobayashi K, Hagihara H, Kogan JH, Miyake S, Tajinda K, Walton NM, Gross AK, Heusner CL, Chen Q, Tamura K, Miyakawa T, Matsumoto M. The immature dentate gyrus represents a shared phenotype of mouse models of epilepsy and psychiatric disease. *Bipolar Disorders*, 15(4): 405-21 (2013).
12. Umemori J, Takao K, Koshimizu H, Hattori S, Furuse T, Wakana S, Miyakawa T. ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response. *BMC Research Notes*, 6: 203 (2013).
13. Soya S, Shoji H, Hasegawa E, Hondo M, Miyakawa T, Yanagisawa M, Mieda M, Sakurai T. Orexin receptor-1 in the locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation. *Journal of Neuroscience*, 33, 14549-57 (2013).
14. Kobayashi K, Ikeda Y, Asada M, Inagaki H, Kawada T, Suzuki H. Corticosterone facilitates fluoxetine-induced neuronal plasticity in the hippocampus. *PLoS One* 8(5): e63662 (2013).

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Hagihara H, Takao K, Walton NM, Matsumoto M, Miyakawa T, Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plasticity* 2013: 318596 (2013).

②その他

1. 昌子浩孝, 萩原英雄, 高雄啓三, Noah M Walton, 松本光之, 宮川剛, 精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回. 基礎心理学研究 32 (1): 1-19 (2013).
2. 小林克典, 「抗うつ薬の作用メカニズム:最近の知見」, 脳 21, 16:53-57 (2013).
3. 小林克典, 「抗うつ作用と海馬神経可塑性」, 日本医科大学医学会雑誌 10:6-12 (2014).

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

①招待講演 (国内会議 0 件、国際会議 3 件)

1. Tsuyoshi Miyakawa (藤田保健衛生大学) 「**Bidirectional change of maturation status of cells in the brain: Relevance to neuropsychiatric disorders**」 Frontier International Symposium for Neurons and Disease, 西安, 2014年3月10-12
2. Tsuyoshi Miyakawa (藤田保健衛生大学) 「**Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of neuropsychiatric disorders**」 American College Neuropsychopharmacology 52nd Annual Meeting, Florida, 2013 年 12 月 8-12 日
シンポジウム「Neuronal immaturity in schizophrenia」に採択された。
3. Tsuyoshi Miyakawa (藤田保健衛生大学) 「**Immature dentate gyrus and mild chronic inflammation: Candidate endophenotype of neuropsychiatric disorders**」 4th European Conference on Schizophrenia Research, Berlin, 2013 年 9 月 26-28 日

②口頭発表 (国内会議 4 件、国際会議 2 件)

1. 宮川剛 (藤田保健衛生大学) 「精神疾患の中間表現型としての未成熟脳」 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄, 2013 年 10 月 24-26 日
2. 宮川剛 (藤田保健衛生大学) 「遺伝子・脳・行動: 遺伝子改変マウスを用いた研究」 日本心理学会題 77 回大会, 札幌, 2013 年 9 月 19-21 日
3. Tsuyoshi Miyakawa (藤田保健衛生大学) 「**Bidirectional change of maturation status of dentate gyrus neurons: Relevance to neuropsychiatric diseases**」 The 8th International Conference for Neurons and Brain Disease, Singapore, 2013 年 7 月 2-4 日
4. 小林克典 (日本医科大学), 池田裕美子, 浅田穰, 稲垣弘文, 川田智之, 鈴木秀典, 「**コルチコステロンは抗うつ薬誘導性の海馬神経可塑性を促進する**」 第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会合同大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日
5. Tsuyoshi Miyakawa (藤田保健衛生大学) 「**Bidirectional change of maturation status of dentate gyrus neurons: Relevance to neuropsychiatric disorders**」 15th Annual Genes, Brain and Behavior Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society, Leuven, Belgium, 2013 年 5 月 20-24 日
6. 小林克典 (日本医科大学) 「成体海馬における興奮抑制バランスによる神経成熟度の制御」 第 91 回日本生理学会大会, 鹿児島, 2014 年 3 月 16-18 日

③ポスター発表 (国内会議 7 件、国際会議 8 件)

1. Koji Ohira (藤田保健衛生大学), Rika Takeuchi, and Tsuyoshi Miyakawa, 「**Neuronal dematuration induced by antidepressant treatment in medial frontal cortex of adult mice**」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013 年 11 月 9-13 日

2. Hideo Hagihara (藤田保健衛生大学), Tsuyoshi Takagi, Shunsuke Ishii, Isabella A Graef, Gerald R Crabtree, Tsuyoshi Miyakawa, 「Decreased parvalbumin immunoreactivity and altered perineuronal net labeling in the frontal cortex of schizophrenia model mice」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013年11月9-13日
3. Hisatsugu Koshimizu (藤田保健衛生大学), Koji Ohira, Hideo Hagihara, Keizo Takao, Tsuyoshi Takagi, Masakazu Kataoka, Shunsuke Ishii, Masami Takahashi, and Tsuyoshi Miyakawa, 「Dysregulation of BDNF-MAPK signaling pathway in the hippocampus of mice with “immature dentate gyrus”」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013年11月9-13日
4. Keizo Takao (生理学研究所), Hideo Hagihara, Koji Ohira, Hiroataka Shoji, Satoko Hattori, Hisatsugu Koshimizu, Juzoh Umemori, Tsuyoshi Takagi, Shunsuke Ishii, Tsuyoshi Miyakawa, 「“Immature dentate gyrus”, a candidate endophenotype for psychiatric disorders, emerges after adolescence in Schnurri-2 KO mice」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013年11月9-13日
5. Eri Segi-Nishida (京都大学), Yuki Imoto, Toshihiko Kira, Katsunori Kobayashi, 「The role of 5-HT4 receptor in hippocampal neurogenesis increased by chronic SSRI treatment」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013年11月9-13日
6. Hitoshi Nagura (名古屋大学), Katsunori Kobayashi, Hidenori Suzuki, Tomoko Doi, Yoshinori Fujiyosi, 「Characterization of enhanced LTP observed in the dentate gyrus of 1d2d-PSD-95 KI mice」 Neuroscience 2013, San Diego, 2013年11月9-13日
7. Hideo Hagihara (藤田保健衛生大学), Tsuyoshi Takagi, Shunsuke Ishii, Isabella A Graef, Gerald R Crabtree, Tsuyoshi Miyakawa, 「Decreased parvalbumin immunoreactivity and altered perineuronal net labeling in the frontal cortex of schizophrenia model mice」 12th Annual MCCS meeting, San Diego, 2013年11月7, 8日
8. Hisatsugu Koshimizu (藤田保健衛生大学), Koji Ohira, Hideo Hagihara, Keizo Takao, Tsuyoshi Takagi, Masakazu Kataoka, Shunsuke Ishii, Masami Takahashi, Tsuyoshi Miyakawa, 「Dysregulation of BDNF-MAPK signaling pathway in the hippocampus of mice with “immature dentate gyrus”」 12th Annual MCCS meeting, San Diego, 2013年11月7, 8日
9. 大平耕司 (藤田保健衛生大学), 竹内理香, 宮川剛, 「成体マウスの前頭皮質と海馬において、抗うつ薬の長期投与によって抑制性神経細胞のパーバルブミンとペリニューロナルネットが減少した」第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、2013年10月24-26日
10. 服部聡子 (藤田保健衛生大学), 米山操, 齊藤茂芳, 青木伊知男, 佐賀恒夫, 須原哲也, 樋口真人, 宮川剛, 「マンガン造影MRI法を用いたalpha-CaMKIIヘテロノックアウトマウスの脳機能解析」第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会、沖縄、2013年10月24-26日
11. 大平耕司 (藤田保健衛生大学), 竹内理香, 宮川剛, 「抗うつ薬によって引き起こされる成体マウス前頭皮質内側部の脱成熟」第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会、京都、2013年6月20-23日
12. 萩原英雄 (藤田保健衛生大学), 高木豪, 石井俊輔, Isabella A Graef, Gerald R Crabtree, 宮川剛, 「統合失調症モデルマウスの前頭前野におけるパーバルブミン陽性細胞の減少とペリニューロナルネット発現の変化」第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会、京都、2013年6月20-23日
13. 小清水久嗣 (藤田保健衛生大学), 大平耕司, 萩原英雄, 高雄啓三, 高木豪, 片岡正和, 石井俊輔, 高橋正身, 宮川剛, 「歯状回ニューロンの成熟異常を示すマウスの海馬におけるBDNF-MAPKシグナル経路の調節異常」第36回日本神経科学大会・第56回日本神経化学学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会、京都、2013年6月

20-23 日

14. 高井(服部)聡子(藤田保健衛生大学), 米山操, 斎藤茂芳, 青木伊知男, 佐賀恒夫, 須原哲也, 樋口真人, 宮川剛, 「マンガン造影 MRI 法を用いた alpha-CaMKII ヘテロノックアウトマウスの脳機能解析」第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会合同大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日
15. 瀬木-西田恵里(京都大学), 吉良俊彦, 井本有基, 小林克典, 「SSRI 長期投与による海馬神経新生における 5-HT4 受容体の役割」第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学学会大会・第 23 回日本神経回路学会大会合同大会, 京都, 2013 年 6 月 20-23 日

(4)受賞・報道等

マスコミ(新聞・TV等)報道

「Ohira K, Takeuchi R, Iwanaga T, Miyakawa T, Chronic fluoxetine treatment reduces parvalbumin expression and perineuronal nets in gamma-aminobutyric acidergic interneurons of the frontal cortex in adult mice: Supportive evidence for its dematuration effect on the prefrontal cortex. *Molecular Brain*,6:43(2013).」について、本学(藤田保健衛生大学)広報部、および AAAS が運営する EurekAlert!を通じて国内外に配信しており、ScienceDaily (2013 年 11 月 4 日) や中日新聞 (2013 年 11 月 5 日) に記事が掲載された。また BioMed Central (BMC)のホームページにも本研究成果についての記事が掲載されることが決まっている。

(5)成果展開事例

社会還元的な展開活動

- ・ 日本科学未来館において定例的に開催される見学ツアーに参加するなど、科学コミュニケーションの実践に努めた。本年度は、研究に興味を持つ中学生を対象にしたワークショップ『Miraikan ラボ 2013 関連イベント「リアル研究者体験」』(2013 年 8 月 24 日; <http://www.miraikan.jst.go.jp/event/1307161113725.html>)を開催した。CREST 研究での研究内容と成果を紹介したほか、「非成熟歯状回」のコンフォーカルイメージングデータを用いたデータ解析のデモンストレーションを行った。
- ・ 脳科学分野の約 1,000 個の用語を解説し無償で公開しているサイト「脳科学辞典」上で「行動テストバッテリー」について解説している。同項目において、網羅的行動解析を活用した研究展開の例として「非成熟歯状回」の研究について説明している (<http://bsd.neuroinf.jp/w/index.php?title=%E8%A1%8C%E5%8B%95%E3%83%86%E3%82%B9%E3%83%88%E3%83%90%E3%83%83%E3%83%86%E3%83%AA%E3%83%BC&oldid=22414>; 公開日 2013 年 8 月 13 日)。
- ・ 成体 Shn2 KO マウスの海馬歯状回、および前頭皮質内側部のジーンチップデータを NCBI GEO にて公開し(登録日 2012 年 12 月 6 日、公開日 2013 年 9 月 23 日)、情報提供をしている。
- ・ 東京大学農学部において開催されたシンポジウム「ゲノム情報活用の最前線～ゲノム研究の新時代の到来と社会の変化～」(2013 年 10 月 12 日; <http://lne.st/2013/09/17/6028/>)にて、ゲノム研究の現況やこれからのあり方について、一般向けに講演を行った。

§ 5 最後に

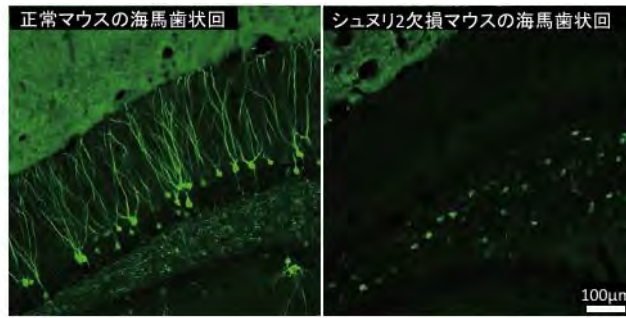
今年度は、19年から24年度までの5年間で得られた成果をもとに、非成熟脳のメカニズム解明と制御法の探索をしてまいりました。マウスとヒトの脳の遺伝子発現パターンデータの取得とインフォマティクス解析を中心に進めましたが、4月からの半年強で、1) アダルトでの「非成熟脳」はやはり発達上の未成熟脳と酷似していること(図1、図2、図6)、2) マウスがヒトのモデルになることは間違いないこと(図1)、3) ヒト統合失調症患者の前頭葉も非成熟であること(図7)についての強力なエビデンスを得たことなど、着実でかつ重要な前進をすることができたと考えています。制御法の探索についても、インフォマティクスの手法を用いてC1qの阻害を行う物質を(in vitroではありますが)得つつあります。

本プロジェクトでの一連の研究では、大人での「非成熟脳」、成熟・脱成熟による「双方向性の成熟度変化」という全く新しい減少・概念を提唱するにいたりました。世界的な流れではヒトでの人類遺伝学的、死後脳研究などから、統合失調症におけるシナプスの問題、炎症、抑制・興奮バランスなどの問題などが指摘されていますが、脳内表現型の実体としては明確なモデルがなかなか出されていない現状であると認識しております。そのような中で、具体的でわかりやすい脳内表現型を提唱し、それがヒトでも生じていそうであることの強力な証拠を得ることができたのは、大きな成果であると考えております。一方で、(おそらくその現象・概念が新しすぎるがゆえか)メジャー雑誌への掲載は困難な状況が続いているのも事実ではあります。しかし、Schnurri-2 KO マウスをはじめとする「非成熟脳」マウスをハーバード大学やノースウェスタン大学などに送付したり、脳サンプルを受け入れて遺伝子・タンパク発現解析による「非成熟脳」チェックを多数行うなど、国内外10を越える研究室と「非成熟脳」関連の共同研究を開始しています。また精神疾患の生物学的研究の学会として最高峰とも言われる American College of Neuropsychopharmacology (ACNP)の Annual Meeting において”Neuronal Immaturity in Schizophrenia”と題するシンポジウムをアステラスアメリカ研究所、ハーバード大学、NIMH の研究者らと提案し採択されるなど、国際的な認知度も上がりつつあります。また、日本神経科学学会の対外向けパンフレット(和文と英文)では、学会員による3つの代表的研究の一つとして、fMRIによる睡眠中の夢の解読研究、iPS細胞で世界初の臨床応用と並び、本プロジェクトの非成熟脳に関する研究が紹介されています。

このような成果を挙げることはできましたのは、CRESTの特別延長ということで格別の取り計らいをいただいたからであります。樋口総括をはじめとするアドバイザーの先生方、JSTの関係者の皆さまに厚く御礼を申し上げます。



宮川グループでは大規模な行動実験施設を整備しており、種々の行動解析を日常的に実施している(左)。ホームケージモニタリングシステムによる活動量の計測(右上)。T字型迷路による作業記憶のテスト(右下)。



左: 正常マウスは神経細胞の活動でアーク遺伝子が発現(緑)。
右: 「未成熟歯状回」ではアークは発現しない。

日本神経科学学会のパンフレット (左 ; 表紙) において、Research Topics として未成熟歯状回の研究 (右) が取り上げられた。