

「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」

平成21年度採択研究代表者

H24 年度 実績報告

内匠 透

広島大学大学院医歯薬保健学研究院・教授

精神の表出系としての行動異常の統合的研究

§1. 研究実施体制

(1)「内匠」グループ(広島大学)

①研究代表者:内匠 透 (広島大学医歯薬保健学研究院、教授)

②研究項目

- ・ 発達障害モデルの統合的解析
- ・ リズム障害モデルの統合的解析

(2)「山本」グループ(東京大学)

①主たる共同研究者:山本 義春 (東京大学教育学研究科、教授)

②研究項目

- ・ 数理モデリングの研究、データ解析やその手法開発

(3)「鈴木」グループ(日本医科大学)

①主たる共同研究者:鈴木 秀典 (日本医科大学・大学院医学研究科、教授)

②研究項目

- ・ 電気生理学的解析、行動薬理実験、分子生物学的実験

§2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

(内匠グループ)

1) 発達障害モデル関連では、ヒト染色体15q11-13相同領域であるマウス染色体7番の重複マウスモデルマウスの神経化学的解析を行った結果、セロトニン、ドーパミン及びノルエピネフリンの変

動を見出した¹⁾。

さらに、遺伝学的解析とともに、神経細胞におけるRNA結合タンパク質FUS/TLSの解析の結果から、スプライシングジャンクションアレイを用いて、TLS KO マウスでRNAスプライシングに変動をもたらす遺伝子群を網羅的に同定した²⁾。TLSは樹状突起上のRNA輸送にアクチン系モータータンパク質であるMyosin Vaが関与することを明らかにしているが、あらたに軸索におけるRNA結合タンパク質の輸送にも関与することを明らかにした³⁾。

2)リズム障害モデル関連では、気分障害のヒト遺伝学的解析を行うとともに⁴⁾、中枢(視交叉上核)及び末梢におけるリズム発振機構に関して個々の細胞の周期が重要であり、光の長さ(長日、短日)に対応して概日行動リズムを変動させる機構との関連を明らかにした⁵⁻⁷⁾。

(山本グループ)

躁・うつ状態を高頻度で繰り返す急性交代型の双極性障害患者の対象に、長期連続身体活動計測(>6ヶ月)を行い、病相転移時期を含む身体活動と主観的気分の同時連続記録を得ることに成功した。双極性障害においてもうつ病相では、大うつ病性障害患者と同様、寡動性の精神行動異常を示し、(軽)躁病相では、そのような行動変化の改善が確認された。また、主観的気分と開発した行動指標との間に、有意な相関が存在することを確認し、開発指標が病態の客観的評価に有用であることを確認した。また、前年度に引き続き、時間解像度の高い診断手法の確立を目的に、経時的に記録した主観的な抑うつ気分の変化と、記録前後の身体活動度の統計量との共変性についてさらなる検討を加え、うつ病患者で確認された身体活動の間欠性の増大を反映するような統計量を用いた統計回帰モデルの有用性・妥当性を確認した(英文原著論文として投稿中)。統合失調症においても同様の解析を行った⁸⁾。一方、マウスの行動解析では、**Bmal1**や**Clock**といった主要な概日リズム生成要素は、行動組織化則で記述されるヒト精神疾患様行動異常とは独立であり、ヒトうつ病患者と同様な行動変化は**Per2**変異マウスに特有であること、さらに、そのような変化は行動選択に関わる脳内意思決定システム(もしくは、脳内の情動・報酬系)のパラメータ値の変化によって説明可能であることを数理モデルにより示した⁹⁾。これは、遺伝子発現とそれによって引き起こされる脳機能変化を介した行動異常との関連を評価したものであり、同様な解析は、今後、自閉症モデルマウスなどの様々な疾患モデルマウスの評価に発展可能である。

(鈴木グループ)

1)妊娠時に母体に負荷されるストレスが子供に与える影響を調べるために、妊娠期ラットへストレスホルモンのグルココルチコイドであるデキサメタゾン投与し、その母親から生まれた仔の脳内分子レベルの変化及び行動変化を解析した。オスの仔は発達期に5-HT_{1A}受容体mRNAと脳内セロトニン濃度の変化が先行し、不安様行動が成長後に出現することを見出した。この仔を出生直後に選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)および5-HT_{1A}受容体アゴニストで処置すると行動異常が回復した¹⁰⁾。

2)patDp/+マウスを用いた生化学的な先行研究では、脳内セロトニン濃度の低下が示されている

ため、セロトニン神経細胞が多く分布しており、小脳、間脳、大脳皮質や辺縁系など広く中枢神経系に軸索を投射している中脳背側縫線核(DRN)を電気生理学的研究の関心領域とし、セロトニン神経細胞の特性あるいはシナプス修飾作用などを野生型と比較検討した。

(1) 5~7週齢のマウスを用いて DRN における神経細胞の膜特性(静止膜電位、膜入力抵抗)や活動電位発生に関わる因子(閾値、活動電位幅、入力-出力関係)を電流固定法により調べた。野生株に比べて、静止膜電位が有意に過分極していることが分かった。

(2) セロトニン含有神経細胞に入力する興奮性グルタミン酸作動性シナプス電流を比較した。頻度に有意差を認めなかったが、振幅は patDp/+マウスの方が有意に減少していた。DRNに入力するグルタミン酸作動性神経の一部は社会的行動の調節に関与する前頭前皮質から入力するので、patDp/+マウスで見られる行動異常と脳内低セロトニン状態の関連を説明しうる可能性がある。

3) 自閉症モデル動物における GABA 作動性神経細胞の特性を比較検討する為に、先行研究として GAD67-GFP マウスを用いた背側縫線核内の GABA 作動性神経細胞、セロトニン作動性神経細胞、グルタミン酸作動性ニューロン、それぞれの生物物理学的・薬理的細胞特性を比較して各々の特徴を明らかにした。さらに背側縫線核 GABA ニューロンにおけるセロトニン修飾作用の多様性と、それを担う 5-HT 受容体サブタイプの同定を行った¹¹⁾。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

●論文詳細情報

1. M Febin Farook, Michael DeCuypere, Keith Hykand, Toru Takumi, Mark S LeDoux, Lawrence T Reiter: Altered serotonin, dopamine and norepinephrine levels in 15q duplication and Angelman syndrome mouse models. PLoS ONE 2012;7(8):e43030. doi: 10.1371/journal.pone.0043030.
2. Boris Rogelj, Laura E Easton, Gireesh K Bogu, Lawrence W Stanton, Gregor Rot, Tomaz Curk, Blaz Zupan, Yoichiro Sugimoto, Miha Modic, Nejc Haberman, James Tollervy, Ritsuko Fujii, Toru Takumi, Christopher E Shaw, Jernej Ule: Widespread binding of FUS along nascent RNA regulates splicing in the brain. Sci Rep. 2012;2:603. doi: 10.1038/srep00603.
3. Vijayalaxmi C Nalavadi, Laura E Griffin, Philip Picard-Fraser, Andrew M Swanson, Toru Takumi, Gary J Bassell: Regulation of zipcode binding protein 1 transport dynamics in axons by myosin Va. J Neurosci. Oct 24;32(43):15133-41. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2006-12.2012.
4. Kazima Bulayeva, Todd Lencz, Stephen Glatt, Toru Takumi, Farida Gurganova, Hideshi Kawakami, Oleg Bulayev: Mapping genes, related to early onset major

- depression disorder in Dagestan genetic isolates. *Turk J Psychiatry*. 2012 Fall;23(3):161-70.
5. Jihwan Myung, Sungho Hong, Fumiyuki Hatanaka, Yoshihiro Nakajima, Erik De Schutter, Toru Takumi: Period coding of Bmal1 oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2012 Jun 27;32(26):8900-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5586-11.2012.
 6. G Mazzoccoli, Y Cai, S Liu, M Francavilla, F Giuliani, A Piepoli, V Pazienza, M Vinciguerra, T Yamamoto, T Takumi. REV-ERBa and the clock gene machinery in mouse peripheral tissues: a possible role as a synchronizing hinge. *J Bio Regul Homeost Agents* 2012 Apr-Jun;26(2):265-76.
 7. Gianluigi Mazzoccoli, Massimo Francavilla, Valerio Pazienza, Giorgia Benegiamo, Ada Piepoli, Manlio Vinciguerra, Francesco Giuliani, Takuro Yamamoto, Toru Takumi: Differential patterns in the periodicity and dynamics of clock gene expression in mouse liver and stomach. *Chronobiol Int* 2012 Dec;29(10):1300-11. doi: 10.3109/07420528.2012.728662.
 8. Wataru. Sano, Toru Nakamura, Kazuhiro Yoshiuchi, Tsuyoshi. Kitajima, Akiko Tsuchiya, Yuichi Esaki, Yoshiharu Yamamoto, Nakao Iwata, “Enhanced persistency of resting and active periods of locomotor activity in schizophrenia”, *PLoS ONE*, 7(8), e43539, 2012 (DOI: 10.1371/journal.pone.0043539)
 9. Toru Nakamura, Toru Takumi, Atsuko Takano, Fumiyuki Hatanaka, Yoshiharu Yamamoto, “Characterization and modeling of intermittent locomotor dynamics in clock gene-deficient mice”, *PLoS ONE*, 8(3), e58884, 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0058884)
 10. Masatoshi Nagano, Mingyan Liu, Hirofumi Inagaki, Tomoyuki Kawada, Hidenori Suzuki. Early intervention with fluoxetine reverses abnormalities in the serotonergic system and behavior of rats exposed prenatally to dexamethasone. *Neuropharmacology*, 63: 292-300, 2012. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.03.027
 11. Yoshihiro Gocho, Atsushi Sakai, Yuchio Yanagawa, Hidenori Suzuki, Fumihito Saitow. Electrophysiological and pharmacological properties of GABAergic cells in the dorsal raphe nucleus. *J Physiol Sci*, 63:147-154, 2013. (DOI: 10.1007/s12576-012-0250-7)
 12. Toru Nakamura, Yoshiharu Yamamoto, “Behavioral organization of locomotor activity and its modeling”, *Proceedings of SCIS&ISIS2012*, pp. 1013-1016, 2012
 13. Toru Nakamura, Toru Takumi, Atsuko Takano, Yoshiharu Yamamoto, “Characterization of intermittent locomotor dynamics in circadian clock gene mutant mice”, *Proceedings of BSI'12*, pp. 9-12, 2012

(3-2) 知財出願

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 1 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 2 件)