

「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

H25 年度 実績報告

内匠 透

(独) 理化学研究所脳科学総合研究センター
チームリーダー

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(理化学研究所)

- ① 研究代表者: 内匠 透 (理化学研究所 脳科学総合研究センター、チームリーダー)
- 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

(2) 「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. 研究実施の概要

(内匠グループ)

1) 発達障害モデル: 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では、感覚系シグナルに対する対応に異常がみられた。実際体制感覚野の電気生理学的解析を行った結果、興奮性・抑制性バランスの異常を見出した。また、これらの電気生理学的異常は、セロトニン投与により回復することを明らかにした。

2) リズム障害モデル: 脳内ではコア時計遺伝子である Clock にかわり重要な働きをしていると考えられている Npas2 時計遺伝子の概日リズムの転写制御機構を明らかにした¹⁾。また、HLH 型転写因子 Id2 が概日リズム振動の安定化に関与することを示した²⁾。さらに、新規コア時計遺伝子 Chrono を同定し、概日リズムの転写翻訳フィードバックループの抑制因子として働き、Chrono 欠損マウスでは概日行動リズム周期の延長がすることを明らかにした³⁾。ストレス刺激に対して、Chrono は視床下部で直接反応する時計遺伝子であり、うつ等の気分障害との関連が示唆される。

(山本グループ)

精神疾患および発達障害の客観的診断手法の確立を目的に、身体活動計測による行動異常の質的特徴を明らかにし、それを客観的に特徴づける統計指標(寡動と急速短時間活動を不規則に繰り返す「間欠性」の増大に関する指標)の開発およびその臨床医学的・神経学的妥当性の検証を行ってきた。今年度は、躁病相—うつ病相を繰り返す双極性障害の超長期連続身体活動計測(> 6 ヶ月)を継続するとともに、開発指標の疾患・病態特異性および感受性について詳細な検討を行い、さらに病相転移の予測可能性について検証を行った⁴⁾。また、自閉症スペクトラム障害(ASD)および定型発達の児童計測を開始し、自閉症児において休息期間の持続性低下(じっとしていられず、休息状態を長い間、維持できない)が定量化可能であるとの予備的結果を得た。一方、時間解像度の高い診断手法の確立を目的に、経時的に記録した日内の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詳細な検討を行い、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。

(鈴木グループ)

小脳皮質プルキンエ細胞における抑制性 GABA 作動性シナプス電流はプルキンエ細胞が脱分極することにより 20 分以上振幅が減少することを見出した。この現象は、これまで報告されている跳ね返り増強や逆行性カナビノイド受容体を介したシナプス修飾機構とは異なる機序で引き起こされる。脱分極に伴うカルシウム依存性クロライドチャンネルとクロライドトランスポーター(NKCC)の活性化が細胞内クロライド濃度を上昇させることで惹起されることを明らかにした⁵⁾。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Ritsko Matsumura, Chiaki Matsubara, Koichi Node, Toru Takumi and Makoto Akashi, “Nuclear receptor-mediated cell-autonomous oscillatory expression of the circadian transcription factor, neuronal PAS domain protein 2”, *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, No 51, pp36548-36553, 2013 (DOI: 10.1074/jbc.M113.517235)
2. Akihiko A. Adachi, Atsuko Fujioka, Mamoru Nagano, Kohhei. Matsumoto, Toru Takumi, Takashi Yoshimura, Sshizufumi Ebihara, Yoshifumi Yokota and Yasufumi Shigeyoshi, “Helix-loop-helix protein Id2 stabilizes mammalian circadian oscillation under constant light conditions”, *Zoological Science*, vol. 30, No. 12, pp1011-1018, 2013 (DOI: 10.2108/zsj.30.1011)
3. Akihiro Goriki, Fumiyuki Hatanaka, Jihwan Myung, Jae Kyoung Kim, Takashi Yoritaka, Shintaro Tanoue, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Katsumi Fujimoto, Yukio Kato, Takashi Todo, Akio Matsubara, Daniel Forger and Toru Takumi, “A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock”, *PLoS Biology*. (in press).
4. Jinhyuk Kim, Toru Nakamura, Hiroe Kikuchi, Ttsukasa Sasaki and Yoshiharu Yamamoto, “Co-variation of depressive mood and locomotor dynamics evaluated by ecological momentary assessment in healthy humans”, *PLoS ONE*, 8(9), e74979-1-12, 2013 (DOI: 10.1371/journal.pone.0074979)
5. Hiromasa Satoh, Lihui Qu, Hidenori Suzuki and Fumihito Saitow, “Depolarization-induced depression of inhibitory transmission in cerebellar Purkinje cells”, *Physiological Reports*, 1, (3) e00061, 2013. (DOI: 10.1002/phy2.61.)

(3-2) 知財出願

CREST 研究期間累積件数(国内 2 件)