

令和元年6月17日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13965

研究課題名(和文)統合失調症の発症因子形成におけるNMDA受容体の時期特異的関与

研究課題名(英文)Time-specific involvement of N-methyl-D-aspartate receptor in the development of schizophrenia-like behavior in rats

研究代表者

古家 宏樹(Furuie, Hiroki)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 精神薬理研究部・室長

研究者番号：90639105

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ラットの統合失調症様行動異常の形成におけるグルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体の関与が脳発達の時期に依存したものであることを明らかにした。特に、統合失調症にみられる認知機能障害に類似した作業記憶の障害は、生後第2週のNMDA受容体の機能低下に起因することが判明した。また、この時期の神経発達にはNR2Aサブユニットを含有するNMDA受容体が必須であり、この受容体の機能低下が後の統合失調症様行動異常の原因になりうることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の背景にある神経発達障害の発生機序の一端を明らかにできたことにより、同疾患の発症メカニズムの解明に貢献することができた。また本研究の成果は、生後の精神機能の発達を支える神経メカニズムの理解につながる。統合失調症に限らず、認知機能や情動、社会性の障害を抱える広範な発達障害に共通する神経基盤や病態生理の解明と有効な治療法開発の糸口になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effects of neonatal N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor blockade on the expression of schizophrenia-like behaviors in adult rats. First, we investigated the effect of administration of MK-801, an NMDA receptor antagonist, during the second or third postnatal week on spatial memory. MK-801 treatment during the second postnatal week caused severe impairment of spatial working memory. This suggests that neurodevelopmental interference underlying cognitive deficits similar to schizophrenia mainly occurs during this period. Second, we compared the effects of neonatal treatment with an NR2A-preferring antagonist PEAQX and an NR2B-selective antagonist ifenprodil. Neonatal treatment with PEAQX, but not ifenprodil, caused schizophrenia-like behaviors. It is suggested that NR2A-containing NMDA receptor is essential for normal brain development after birth, and the blockade of this receptor in this period induces schizophrenia-like behavior in adulthood.

研究分野：実験心理学

キーワード：統合失調症 グルタミン酸 NMDA受容体 神経発達障害 ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、陽性症状 (妄想、幻覚、緊張行動など)、陰性症状 (社会性低下、感情の平板化など)、認知機能障害 (注意や記憶の障害) を特徴とする精神疾患である。これらの症状には、ドーパミン機能亢進やグルタミン酸機能低下などの脳機能異常が関与している。この脳機能異常の背景には周産期の神経発達障害があると考えられているが、その具体的な性状は不明であり、統合失調症発症の元となる神経発達障害が生じるメカニズムは解明されていない。

グルタミン酸 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体はニューロンの増殖・移動・成熟の調節や、シナプス形成・維持に関わっている。新生仔期に NMDA 受容体拮抗薬を投与されたラットは脳の発達が阻害され、様々な神経解剖学的・神経化学的变化を示す。このラットは、成体期に注意機能の障害、ドーパミン作動薬などの薬物感受性の亢進、社会的行動の減少、学習・記憶機能の障害などの行動異常を示す (古家, 2016)。これらは統合失調症の特徴と一致するため、新生仔期 NMDA 受容体遮断ラットは統合失調症の有用なモデルとされる。

申請者はこれまでに、生後 7-20 日の NMDA 受容体遮断が NMDA 受容体やムスカリン受容体の拮抗薬に対する感受性を亢進させ、連合学習を阻害することを報告している (Furuie et al., 2013; 2016)。この NMDA 受容体遮断の効果は時期特異的であり、生後 20 日以降に処置を行っても行動異常は生じなかった。ただし、脳発達の推移は領域によって均一ではなく、同処置による多数の行動異常の起源のすべてが生後 7-20 日の中の特定の時期に集中しているとは考えにくい。しかし、それぞれの統合失調症様行動の起源にあたる神経発達異常が、生後 7-20 日のどの時点で生じるのかは判別できていなかった。また、この時期の脳が NMDA 受容体遮断に対して脆弱であるのは、NMDA 受容体を構成するサブユニットの中でも NR2A と NR2B の発現比率が成体期と異なるためと考えられてきたものの、どちらのサブユニットがこの時期の神経発達に重要であるのかは明らかとなっていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、統合失調症モデルである新生仔期グルタミン酸 NMDA 受容体遮断ラットを用いて、統合失調症の発症因子となる神経発達障害が生じるメカニズムを解明することを目的とした。具体的には、(1) 生後 7-20 日のいずれかの時期にラットに NMDA 受容体拮抗薬を投与し、成体期に空間記憶能力を評価し、統合失調症に類似した認知機能障害の基礎にある神経発達障害が発生する時期を特定した。続いて、(2) 新生仔期における NMDA 受容体サブユニット NR2A および 2B の選択的な機能阻害により統合失調症様行動が発現するかどうかを調べ、統合失調症様行動の元となる神経発達障害を媒介するサブユニットの種類を特定した。

3. 研究の方法

(1) 出生日を生後 0 日とし、生後 7-20 日に生理食塩水 (SAL) あるいは NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 0.4 mg/kg を Wistar 系雄ラットの頸部皮下に注射した。全期間を通じて SAL を投与される群、生後 7-13 日に MK-801 を投与され 14 日以降には SAL を投与される群、生後 7-13 日に SAL を投与され 14-20 日に MK-801 を投与される群、全期間を通じて MK-801 を投与される群の 4 群が設けられ、ラットはいずれかの群に無作為に割り付けられた。生後 28 日に離乳し、10 週齢以降に行動テストを開始した。まず、空間作業記憶能力を評価するために放射状迷路課題を行い、その後、空間参照記憶能力を評価するためにモリス水迷路課題を行った。

(2) 生後 7-20 日齢のラットに SAL、NR2A 選択的拮抗薬 PEAQX 10 mg/kg、NR2B 選択的拮抗薬 ifenprodil 10 mg/kg あるいは非選択的 NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 を投与した。10 週齢以降に自発的交替反応テスト、プレパルス抑制テスト、社会的相互作用テスト、MK-801 誘発性過活動の測定を行い、空間作業記憶、感覚運動ゲーティング、社会性、NMDA 受容体拮抗薬への感受性を評価した。

4. 研究成果

(1) 生後 7-13 日の MK-801 投与は、7-20 日に投与した場合と同等の重篤な放射状迷路の遂行障害をもたらした。また 7-20 日の MK-801 投与は水迷路課題の著しい遂行障害を引き起こした一方、7-13 日の投与による障害は軽微であった。14-20 日の MK-801 投与の影響は、いずれの課題においてもみられなかった。これらより、空間作業記憶の発達では生後第 2 週、空間参照記憶の発達では生後第 2 および 3 週に NMDA 受容体の活性が必要である可能性が示唆され、統合失調の認知機能障害を模した空間記憶能力の障害が主に生後第 2 週の神経発達障害に起因することが示唆された。

(2) プレパルス抑制テストにおいて、PEAQX 群と MK-801 群はパルスおよびプレパルスに対して SAL 群よりも大きな驚愕反応を示した。また PEAQX 群と MK-801 群は、Y 字迷路において自発的交替反応率の有意な低下を示した。MK-801 誘発性過活動の亢進は PEAQX 群のみで観察された。Ifenprodil 群はいずれのテストにおいても SAL 群と同等の成績を示した。結果より、新生仔期の NR2A サブユニットの慢性遮断は、発達後の聴覚刺激への応答過敏、作業記憶機能の低下、NMDA 受容体拮抗薬に対する感受性の亢進をもたらすことが示された。これらより、出生後早期の正常な脳発達には NR2A を含有する NMDA 受容体を介したシグナル伝達が必須であり、これが妨げられると成体期に統合失調症様の行動異常が生じることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Sugiyama A., Yamada M., Furuie H., Gotoh L., Saitoh A., Nagase H., Oka JI., Yamada M. (2019) Systemic administration of a delta opioid receptor agonist, KNT-127, facilitates extinction learning of fear memory in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 139,174-179 (査読あり).

〔学会発表〕(計 11 件)

Nakatake Y., Yamada M., Furuie H., Yoshizawa K., Yamada M. A ROCK inhibitor, fasudil, prevents behavioral changes induced by social defeat stress in mice. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 2019 年 3 月.

中武優子, 古家宏樹, 山田美佐, 國石 洋, 請園正敏, 吉澤一巳, 山田光彦 心理的ストレスと身体的ストレスはマウスの行動と免疫系に異なる影響を及ぼす. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会 第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2018 年 11 月.

川島義高, 山田美佐, 古家宏樹, 國石 洋, 野田隆政, 山田光彦 不安を主症状とする精神疾患に対する Riluzole の効果についての検討: システムティックレビュー. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会 第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2018 年 11 月.

古家宏樹, 國石 洋, 山田光彦 新生仔期ラットへの NR2A 選択的拮抗薬慢性投与は成体期に統合失調症様行動異常を引き起こす. 第 28 回日本臨床精神神経薬理学会 第 48 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2018 年 11 月.

Nakatake Y., Yamada M., Furuie H., Kuniishi H., Ukezono M., Yoshizawa K., Yamada M. Chronic social defeat stress induces social avoidance and changes the plasma cytokines levels in mice. Society for Neuroscience 48th Annual Meeting, San Diego, USA, November, 2018.

Furuie H., Kuniishi H., Yamada M. Neonatal blockade of NR2A-containing NMDA receptors induces schizophrenia-like behavior in adult rats. Society for Neuroscience 48th Annual Meeting, San Diego, USA, November, 2018.

Nakatake Y., Furuie H., Yamada M., Kuniishi H., Ukezono M., Yoshizawa K., Yamada M. Witnessing the defeat of a conspecific induces social avoidance in mice. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, Kobe, Japan, 2018.

Furuie H., Akagi K., Yamada M., Saitoh A., Nagase H., Oka JI., Yamada M. Effect of post-reexposure administration of KNT-127 on extinction learning or reconsolidation of contextual fear memory in rats. 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学会大会合同年会, 神戸, 2018 年 9 月.

古家宏樹, 赤木希衣, 山田美佐, 岡淳一郎, 山田光彦 リルゾールは恐怖条件づけ文脈学習課題において遠隔恐怖記憶を減弱する. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 2018 年 7 月.

古家宏樹, 山田一夫, 一谷幸男 新生仔期 MK-801 の投与時期の違いがラットの空間参照記憶および作業記憶に及ぼす影響. 日本動物心理学会第 77 回大会, 東京, 2017 年 8 月.

古家宏樹, 山田一夫, 一谷幸男 生後第 2 週の MK-801 慢性投与は成体ラットの重篤な空間作業記憶障害を引き起こす. 第 40 回日本神経科学大会, 千葉, 2018 年 7 月.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<https://www.ncnp.go.jp/nimh/yakuri/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。