

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17363

研究課題名(和文)モデル動物を用いた新生児核黄疸に起因する神経発達障害の病態解明

研究課題名(英文)Analysis of neurodevelopmental disorder in neonatal jaundice

研究代表者

三浦 章子(Miura, Shoko)

島根大学・医学部・特別協力研究員

研究者番号：20749832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ビリルビン誘発性神経機能障害(Bilirubin Induced Neurological Dysfunction; BIND)は軽微なビリルビン神経毒性障害の症候群であり、精神疾患発症リスクを増大させると考えられている。BINDのモデルラットであるGunn ratは行動異常として多動が認められる。今回の研究の結果、Gunn ratは脳内のセロトニン伝達が過剰になっており、5HT_{2A}受容体を介して多動などの行動障害を引き起こしていることが明らかになった。成果について論文発表した。(https://doi.org/10.1038/s41390-021)

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、BIND由来の精神疾患(特にADHD)の治療薬開発において、5HT_{2A}受容体の遮断が重要な創薬ターゲットになるのではないかと予想される。

研究成果の概要(英文)：Our results suggest that higher serotonergic transmission voided the downregulation of 5-HT_{2A} mRNA expression and left the 5-HT_{2A} protein abundance unchanged in the frontal cortex of the Gunn rat, from which then developed the hyperactive phenotype of the rat. Although our experimental observations were limited to the frontal cortices and striata of 9-10-week-old Gunn and Wistar rats, it would be of value to be able to postulate that a therapeutic strategy for the BIND disorders would include restoration of the brain regions affected by serotonergic dysfunction to normal operation to prevent before, or to normalize after onset of the BIND manifestations.

Normalizing Hyperactivity of the Gunn Rat With Bilirubin-induced Neurological Disorders Via Ketanserin. (Pediatric Research)(https://doi.org/10.1038/s41390-021)

研究分野：器質性精神疾患

キーワード：ビリルビン脳症 セロトニン伝達異常 セロトニン2A受容体アンタゴニスト ADHD

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

新生児期のビリルビン代謝異常によって起こるビリルビン誘発性神経機能障害 (Bilirubin Induced Neurological Dysfunction : BIND)は神経発達障害などを引き起こす可能性が疫学研究によって明らかになったが、その詳細な機序は明らかでない。近年、我々の基礎研究によって、BINDのモデルラットである Gunn rat において多動、攻撃行動、不安様行動などの精神症候を示していることが明らかになった。しかしながらその分子メカニズムは明らかになっていない。そこで Gunn rat を用いて、ビリルビン代謝異常が引き起こした可能性のある精神症候(行動異常)の原因、中でも前述の不安や攻撃性の高さに着目し、特に脳内セロトニン伝達機能障害との関係性を明らかにする。この研究が遂行されれば、BINDの新たな対処法の確立に道が開かれるのではないかと予想した。

2. 研究の目的

BINDのモデルラットである Gunn rat を用いて、脳内モノアミン伝達異常について明らかにし、それらの責任病巣を特定し、さらに治療的介入で行動異常について改善が得られるかを評価する。

3. 研究の方法

HPLC を用いた脳内モノアミン測定：脳ホモジナイズサンプルを用いて、神経伝達物質 (MHPG, NE, EPI, DOPAC, NM, DA, HVA, 5HIAA, 3MT, 5HT など)等について HPLC 解析を行う。

行動評価：オープンフィールドテスト、社会相互作用テスト

生化学的検討：脳を摘出、固定、スライスまたはホモジナイズし、モノアミン関連タンパク質についてウエスタンブロット法(以下、WB法)および免疫染色を行う。部位は、セロトニン神経投射先である前頭前野、海馬、また投射元である縫線核、とする。シナプスの評価として、PSD95、シナプトフィジンを WB 法にて定量化する。セロトニン伝達について、プレシナプス側の 5HT1BR, SERT、ポストシナプス側の 5HT2AR, 5HT2CR, TPH を WB 法にて定量化する。それぞれ免疫染色法でも評価を行う。

薬理的検討：セロトニンレセプターを選択的にブロックすることで行動異常が改善するかを評価する。つまり、セロトニン 2A 選択的阻害剤であるケタンセリンを皮下投与し、薬物投与後に行動評価を行う。

4. 研究成果

Gunn rat においてリスペリドンがその他の薬剤に比べて Gunn rat にみられる多様な行動障害、中でも多動、を改善することが我々の先行研究で示されている。リスペリドンは他の抗精神病薬同様ドーパミン伝達遮断作用を有するのに加え、セロトニン 2A 受容体 (5HT2AR) の遮断作用も有している。これらの知見から、Gunn rat のセロトニン伝達について詳細に解析を試みた結果、Gunn rat において、前頭葉のセロトニン濃度が上昇し、セロトニン神経系の起始核である縫線核のセロトニン合成酵素 (TPH2) 濃度が上昇していることが明らかになった。一方、前頭葉、線条体におけるドーパミン伝達には障害が見られなかった。これらの結果から、Gunn rat の前頭葉において、ドーパミン伝達は正常なのに対し、セロトニン伝達が過剰になっていることが前出の行動障害の原因になっているのではないかと予想された。

この研究結果を受け、セロトニン受容体の一つである 5HT2A 受容体のアンタゴニストであるケタンセリンによって介入を試みた。ケタンセリンは血液脳関門を通過する 5HT2A 受容体アンタゴニストであり、ラットの場合、前頭葉と線条体に集積することから、神経科学研究で頻りに用いられる低分子化合物である。このケタンセリンを Gunn rat の皮下に投与し、30 分後に認知行動を評価することのできるオープンフィールドテストを行ったところ、異常のあった自発活動量や毛づくろい行動、立ち上がり行動が改善した。これらの行動障害はヒトでは多動や焦燥性興奮と対応するため、この行動薬理実験結果は、脳内の 5HT2A 受容体を遮断してセロトニン伝達に介入することによって、BINDに見られる行動障害を改善できる可能性を示唆している。

これらの研究結果をまとめると、BINDのモデルラットである Gunn rat は脳内のセロ

トニン伝達が過剰になっており,5HT_{2A} 受容体を介して多動や焦燥性興奮などの行動障害を引き起こしていることが明らかになった。今後,BIND 由来の精神疾患(とくに ADHD など)の治療薬開発において,5HT_{2A} 受容体の遮断が重要な創薬ターゲットになるのではないかと予想される。これらの成果について学会ならびに論文発表した。

Normalizing hyperactivity of the Gunn rat with bilirubininduced neurological disorders via ketanserin. *Pediatric research* 2021. (<https://doi.org/10.1038/s41390-021>)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 三浦章子、宮岡剛、稲垣正俊、大西新	4. 巻 37 (1)
2. 論文標題 ビリルビン脳症に由来する精神疾患の病態メカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 74-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三浦章子、宮岡剛、稲垣正俊、大西新	4. 巻 37 (5)
2. 論文標題 ビリルビン脳症に由来する精神疾患の病態メカニズム	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 80-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shoko Miura, Keiko Tsuchie, Michiyo Fukushima, Ryosuke Arauchi, Toshiko Tsumori, Koji Otsuki, Maiko Hayashida, Sadayuki Hashioka, Rei Wake, Tsuyoshi Miyaoka, Masatoshi Inagaki, Arata Oh-Nishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Normalizing hyperactivity of the Gunn rat with bilirubin-induced neurological disorders via ketanserin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Research.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01446-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三浦 章子, 土江 景子, 荒内 亮輔, 宮岡 剛, 稲垣 正俊, 大西 新
2. 発表標題 先天性高ビリルビン血症モデルラットの前頭葉における セロトニン伝達障害
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西新, 三浦章子, 土江景子, 福島美千代, 荒内亮輔, 中山裕子, 津森登志子, 稲垣正俊, 宮岡剛
2. 発表標題 高ビリルビン血症と精神神経疾患
3. 学会等名 第60回中国・四国精神神経学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 精神疾患を治療, 予防又は管理するための医薬組成物	発明者 大西新, 三浦章子	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、6833242	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

<p>モデル動物を用いた新生児核黄疸に起因する神経発達障害の病態解明 https://www.med.shimane-u.ac.jp/psychiatry/professor/kenkyu-kiso.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大西 新 (Oh-Nishi Arata)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------