

機関番号：13201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591363

研究課題名 (和文)：統合失調症の前頭葉病変の成立機序とその治療薬についての基礎的・臨床

研究課題名 (英文)：Frontal lobe pathology in schizophrenia: its pathogenesis and the development of the drug

研究代表者：倉知正佳 (KURACHI MASAYOSHI)

富山大学・理事・副学長

研究者番号：80019603

研究成果の概要 (和文)：

- 1) 思春期前後 (5, 8, 及び11週令) のラット前頭葉組織の遺伝子発現を、RT-PCR法で検討した。その結果、髄鞘関連遺伝子の発現について、統合失調症と同じ方向の変化が観察された (Matsuoka et al, 2010; 松岡ら, 2010)。
- 2) 幼若期にグルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体に拮抗作用を有するMK-801を投与して、思春期前後に、プレパルス抑制と前頭葉GABAニューロン数の測定を行った。その結果、プレパルス抑制の障害 (Uehara et al, 2009, 2010) と前頭葉GABAニューロン数の減少が認められた。動物モデルに対して、新薬候補物質を投与し、プレパルス抑制障害が改善し (Seo et al, 2008)、前頭葉GABAニューロンの減少も改善することを見出した (投稿中)

研究成果の概要 (英文)：

Age-dependent changes of gene expression in the prefrontal cortex (PFC) of rats around the time of puberty were investigated by means of microarray and quantitative polymerase chain reaction (qPCR). About 127 and 138 genes were increased and decreased, respectively, in the PFC of rats at post-puberty (PD56) compared with those at pre-puberty (PD35). Functional analysis showed significant associations of these genes with aging, cellular development, and neuropsychological disorders. qPCR analysis confirmed down-regulation of seven genes related to myelination. As these genes have been reported to be diminished in the brain of patients with schizophrenia, the results of this study suggest an exaggerated maturation process may contribute to the pathogenesis of psychotic disorders.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	300,000	90,000	390,000
2010年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学；精神神経科学

キーワード：前頭葉、遺伝子発現、思春期、MK-801, prepulse inhibition, 統合失調症

#### 1. 研究開始当初の背景

1) 統合失調症の前頭葉では、髄鞘化関連遺伝子などの発現変化が報告されている。しかし、その機序は不明である。

2) 統合失調症の前頭葉では、一部の GABA ニューロンの減少が報告されている。このような形態学的変化を指標にした治療薬の開発が求められる。

#### 2. 研究の目的

1) 神経発達障害仮説に基づいて、統合失調症の前頭葉の遺伝子発現の変化が、思春期前後の脳の成熟過程からどこまで説明できるかを明らかにする。

2) 神経発達障害仮説に基づいて開発した動物モデルについて、前頭葉の GABA ニューロンの減少の有無を検証し、それを改善し得る治療薬の探索する。

#### 3. 研究の方法

1) ラットを用いて思春期前後（生後 5 週齢と 8 週齢）の脳内遺伝子発現の変化を、マイクロアレイ法を用い網羅的に解析した。5 週齢と 8 週齢のラットから内側前頭前野を切り出し、GeneChip®を用いて遺伝子発現の比較を行った。

2) 幼若期にグルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体に拮抗作用を有するMK-801を投与して、思春期前後に、プレパルス抑制と前頭葉GABAニューロン数の測定を行った。この動物モデルに対して、新薬候補物質を投与し、プレパルス抑制障害と前頭葉GABAニューロンへの改善効果を検討した。

#### 4. 研究成果

1) 思春期前後に 1.5 倍以上の発現量の変化のあった遺伝子は、遺伝子名などが同定されているプローベセットだけでも 365 個確認された。さらに、発現が減少した遺伝子の中には、統合失調症死後脳で発現減少が報告され

ている髄鞘化関連遺伝子が同定された。これらには、myelin-associate glycoprotein (Mag), myelin oligodendrocyte glycoprotein (Mog), claudin 11 (Cldn11), SRY-box containing gene 10 (Sox10)など、7つの遺伝子が含まれた。これら7つの遺伝子について、5週、8週、ならびに11週齢の3時点において前頭前野を取り出し、real-time quantitative PCR法で解析した。結果として、いずれの遺伝子も、5週から8週の間発現量が有意に減少し、11週においても同様であった。

以上の結果から、統合失調症脳で報告されている髄鞘化関連遺伝子の発現低下が、正常成熟過程の行き過ぎである可能性が支持された。

2) この動物モデルでは、プレパルス抑制の障害と前頭葉GABAニューロン数の有意な減少が認められた。この動物モデルに対して、新薬候補物質を投与した結果、プレパルス抑制障害が改善し、前頭葉GABAニューロンの減少も改善することが見出された（投稿中）。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

1) Matsuoka T, Sumiyoshi T, Tsunoda M, Takasaki I, Tabuchi Y, Uehara T, Itoh H, Suzuki M, Kurachi M : Change in the expressions of myelination/oligodendrocyte-related genes during puberty in the rat brain. Journal of Neural Transmission (査読有) 117: 1265-1268, 2010.

- 2) Uehara T, Sumiyoshi T, Seo T, Matsuoka T, Itoh H., Suzuki M, Kurachi M: Neonatal exposure to MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, enhances methamphetamine-induced locomotion and disrupt sensorimotor gating in pre-and postpubertal rats. Brain Research (査読有) 1362: 223-230, 2010
- 3) Uehara T, Sumiyoshi T, Seo, T, Itoh H, Matsuoka T, Suzuki M, Kurachi M: Long-term effects of neonatal Mk-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. Psychopharmacology (査読有), 206: 623-30, 2009.
- 4) Sumiyoshi T, Higuchi Y, Itoh T, Matsui M, Arai H, Suzuki M, Kurachi M, Kawasaki Y: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA. Psychiatry Res. Neuroimaging (査読有) 172, 180-183, 2009
- 5) Seo T, Sumiyoshi T, Tsunoda M, Tanaka K, Uehara T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M: T-817 a novel neurotrophic compound, ameliorates phencyclidine-induced disruption of sensorimotor gating. Psychopharmacology (査読有) 197: 457-464, 2008
- 6) 松岡理, 住吉太幹, 鈴木道雄, 倉知正佳: 髄鞘化関連遺伝子の思春期における発現変化と統合失調症. 精神科 (査読無) 17: 632-637, 2010

[学会発表] (計 3件)

- 1) Matsuoka T, Sumiyoshi T, Tsunoda M, Takasaki I, Tabuchi Y, Uehara T, Itoh H, Suzuki M, Kurachi M: Change in the expressions of myelination/oligodendrocyte-related genes during puberty in the rat brain. 27<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – 2010 World Congress,. 2010, 6, 9, Hong Kong
- 2) Uehara T, Sumiyoshi T, Matsuoka T, Itoh H, Seo T, Suzuki M, Kurachi M: Neonatal exposure to MK-801, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, affects prepulse inhibition and methamphetamine-induced locomotor activity in young adult rats. 27<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – 2010 World Congress. 27<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – 2010 World Congress, 2010, 6,7, Hong Kong
- 3) 松岡 理, 住吉太幹, 角田雅彦, 鈴木道雄, 倉知正佳: 思春期前後のラットの前頭前皮質における髄鞘化関連遺伝子の発現変化について. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会. 2010, 9, 16, 仙台

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

倉知 正佳 (KURACHI MASAYOSHI)  
富山大学・事務局・理事・副学長  
研究者番号：80019603

### (2) 研究分担者

上原 隆 (UEHARA TAKASHI)  
富山大学・附属病院神経精神科・講師  
研究者番号：70303229

角田 雅彦 (TSUNODA MASAHIKO)  
富山大学・附属病院神経精神科・講師  
研究者番号：30322762

住吉 太幹 (SUMIYOSHI TOMIKI)  
富山大学・医学薬学研究部(医学)  
・神経精神医学講座・准教授  
研究者番号：80286062

川崎 康弘 (KAWAWAKI YASUHIRO)  
金沢医科大学・神経精神医学講座・教授  
研究者番号：80242519

鈴木 道雄 (SUZUKI MICHIO)  
富山大学・医学薬学研究部(医学)  
・神経精神医学講座・教授  
研究者番号：40236013

田淵 明子 (TABUCHI AKIKO)  
富山大学・医学薬学研究部(薬学)  
分子神経生物講座・准教授  
研究者番号：40303234

### (3) 連携研究者

東田 千尋 (TOHDA CHIHIRO)  
富山大学・和漢医薬学総合研究所・  
准教授  
研究者番号：10272931