

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591335

研究課題名（和文）発達障害に対する科学的根拠に基づいた薬物早期介入療法開発の  
基礎的研究研究課題名（英文）Basic study of the development of an evidence based early drug  
intervention for neuro-developmental diseases

研究代表者

永野 昌俊 (NAGANO MASATOSHI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60271350

研究成果の概要（和文）：

妊娠後期～出産時まで糖質コルチコイドを投与された母親から生まれたオスの子供において、成長後に不安様行動が引き起こされることが判り、行動異常に先行したセロトニン神経系の異常も観察されたが、生後 3 週間の間にセロトニン選択的再取り込み阻害薬やセロトニン 1A 受容体作動薬を処置すると行動変化の改善が認められた。

研究成果の概要（英文）：

We found that prenatal dexamethasone (DEX) exposure, which mimics some aspects of prenatal stress, induced anxiety-related behaviors in male offspring when they reached adulthood. Before the emergence of behavioral changes, abnormalities occurred in the serotonin (5-HT) signaling in the brain. During postnatal 3 week treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor or a 5-HT1A receptor agonist prevented the emergence of behavioral abnormalities in the prenatally DEX-exposed offspring.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、小児科学

キーワード：発達小児科学

## 1. 研究開始当初の背景

発達障害の中には遺伝的素因との関連が強く示唆されるものもあるが、妊娠中に精神

的なストレス負荷を受けた母親から生まれた子供において、普通の母親から生まれた子供に比べ行動異常や精神遅滞の発生率が高

いことが報告されているように、神経系の発達段階に相当する胎児～乳幼児期における周囲の環境要因も発症の大きな誘因と考えられる。

## 2. 研究の目的

環境要因により生ずる発達障害の、発症に至る分子基盤を解明し、それに基づいた薬物による早期介入療法の有効性を検討すること。

## 3. 研究の方法

妊娠中のラットに一定期間(妊娠 16～21 日)糖質コルチコイド(デキサメサゾン)を投与し、生まれたオスの子供が成長後(10 週齢以降)不安様行動を示すことをモデル動物として設定し、脳内での分子(mRNA、タンパク質、神経伝達物質)変化を解析し、それを修正するような薬物による早期介入方法を検討する。

## 4. 研究成果

モデル動物の行動異常の発現に先行して、4 週齢の時期に脳内の前頭前野や海馬においてセロトニン神経系の異常が観察された。第 1 に前頭前野(mPFC)におけるセロトニン 1A 受容体の mRNA の発現の減少である(図 1)。この変化は海馬では確認されなかった。一方、セロトニン 2A 受容体の mRNA の発現変化は認められなかった。

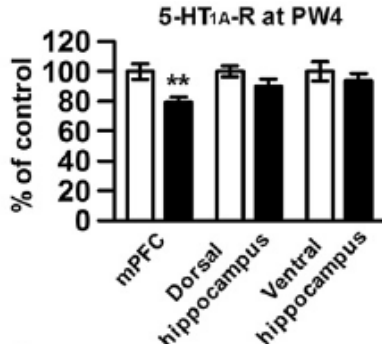


図 1

第 2 にセロトニンそのものが海馬腹側で減少していた(図 2)。

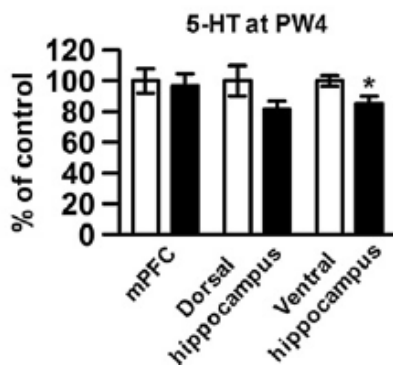
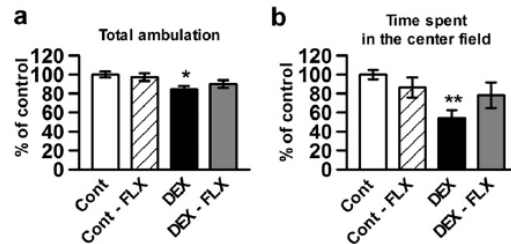


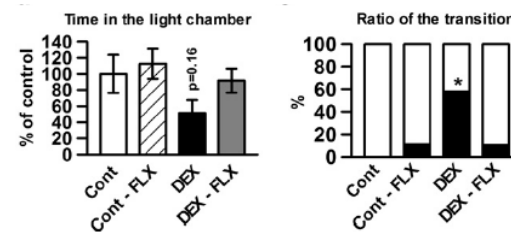
図 2

それ以外にも mPFC 及び海馬背側における脳由来神経栄養因子(BDNF)タンパクの減少が確認された。

セロトニン神経系は不安に関与することが判っているので、これらの先行する変化を修正する事により、行動異常の発現が抑えられる可能性を考え、生後 3 週間にわたり、セロトニン選択的再取り込み阻害薬(SSRI)であるフルオキセチン(FLX)を処置してみた。すると行動変化の改善が認められた(図 3、4)。



オープンフィールドテストの結果 図 3



明暗往来試験の結果 図 4

この行動変化の改善に先立って、FLX 処置により脳内では 4 週齢の前頭前野(mPFC)におけるセロトニン 1A 受容体の mRNA の発現の減少が抑制(図 5)と、

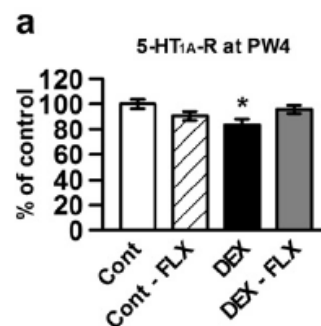


図 5

mPFC 及び海馬背側における BDNF タンパクの減少の抑制、及び 3 週齢の海馬腹側におけるセロトニンの減少の抑制(図 6)も観察された。

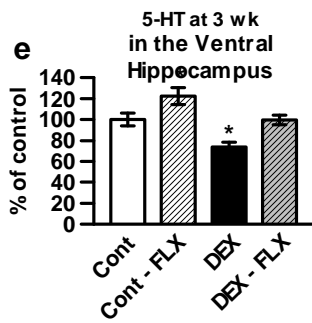
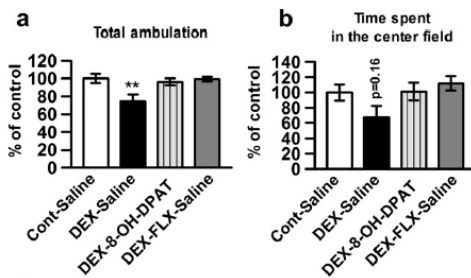
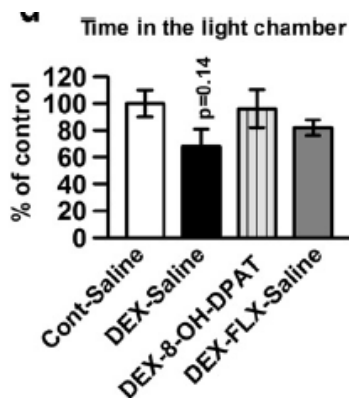


図6  
このように、モデル動物の

行動異常の原因として、生後3週間の間におけるセロトニン神経系の異常が示唆されたので、セロトニン神経系の中でもさらに関与分子を絞り込むことを目的として、今度は生後3週間の間セロトニン1A受容体作動薬(8-OH-DPAT)を処置してみた。すると、FLX処置と同様に8-OH-DPATによっても行動変化の改善が認められた(図7、8)。



オープンフィールドテストの結果 図7



明暗往来試験の結果 図8

これまでダウン症などのモデル動物で、SSRIによる早期介入が有効であることが示されていたが、今回のような不安のモデル動物で

それが示されるのは初めてであり、セロトニン1A受容体作動薬による早期介入が有効であることを示した報告は一切無く、今回が初めてである。

## 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1件)

1. "Early intervention with fluoxetine reverses abnormalities in the serotonergic system and behavior of rats exposed prenatally to dexamethasone" 査読あり

Masatoshi Nagano, Mingyan Liu, Hirofumi Inagaki, Tomoyuki Kawada, Hidenori Suzuki *Neuropharmacology* (2012) in press. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.03.027

[学会発表] (計3件)

1. M. Nagano, M. Liu., H. Ozawa., H. Suzuki. "Effects of early intervention with fluoxetine on anxiety-related behaviors induced in prenatally glucocorticoid exposed rats" 16th World congress on basic and clinical pharmacology (WorldPharma2010)2010.7.20 Copenhagen, Denmark

2. 永野 昌俊 「母体ストレスが児の神経発達に与える影響」 早稲田大学 応用脳化学研究所・人間総合研究センター共催シンポジウム 2010.3.20 早稲田大学国際会議場

3. 永野 昌俊 「妊娠期ストレスと発達障害」

第3回 日本医科大学-早稲田大学合同シンポジウム 2009.11.21 日本医科大学橘桜会館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永野 昌俊 (NAGANO MASATOSHI)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60271350

(2) 研究分担者

鈴木 秀典 (SUZUKI HIDENORI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30221328

坂井 敦 (SAKAI ATSUSHI)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30386156

羽田 栄輔 (HANEDA EISUKE)

日本医科大学・大学院医学研究科・

ポストドクター

研究者番号：30453921

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：