

## 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7日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591526

研究課題名（和文） 統合失調症モデルラットにおけるフォスファチジルイノシトール系の関与について

研究課題名（英文） The involvement of phosphatidylinositol system in a rat model of schizophrenia

研究代表者

法山 良信（NORIYAMA YOSHINOBU）

奈良県立医科大学 精神医学 研究員

研究者番号：20305725

研究成果の概要（和文）：正常マウスの海馬 CA1 領域におけるシナプス伝達に対するフォスファチジルイノシトール系を介する D1 受容体アゴニスト SKF83959 の効果を調べた。SKF83959 により錐体細胞で記録される自発性の GABA 性シナプス伝達が増強されることがわかった。次に統合失調症モデル動物として social isolation model mouse を利用することを考えた。行動学的実験で、Prepulse Inhibition の減弱、Y-maze task における percent alteration の低下がみられ、統合失調症モデルとして妥当であることを確認した。続いてこのモデルマウスの局所神経回路における異常を検出するために電気生理学的実験を行い、前頭前野第 5 層の錐体細胞より興奮性後シナプス電流 (EPSC) を記録した。自発性の興奮性後シナプス電流 (sEPSC) においても、微小興奮性後シナプス電流 (mEPSC) においてもモデルマウスにおいて頻度の減少が見られた。また、自発性の抑制性後シナプス電流においては有意な変化はモデルマウスに見られなかった。しかし、介在ニューロンの興奮性などは変化している可能性を考慮し、さらに記録をしていく予定である。このモデルマウスにおける、電気生理学的異常を網羅したのち、SKF83959 を慢性投与することで改善させることができるかどうか調べる予定である。

研究成果の概要（英文）：First we examined the effect of SKF83959, Phosphatidylinositol-linked D1 receptor agonist, on synaptic transmission in CA1 area of mouse hippocampus. Spontaneous inhibitory postsynaptic currents recorded on pyramidal cells was enhanced by SKF83959. Then we decided to utilize 'social isolation model' (SI-model) mice as a schizophrenia animal model. In behavioral tests, the reduction of prepulse inhibition and the decrease of percent alteration in Y-maze task were revealed, and we accepted these mice as schizophrenia animal model. Next we performed the electrophysiological recording to clarify certain abnormalities in a local neural circuit of SI-model mice. We recorded excitatory postsynaptic currents (EPSCs) and inhibitory postsynaptic currents (IPSCs) from pyramidal cells in layer 5 of mouse prefrontal cortex. The frequencies of the both spontaneous EPSCs and miniature EPSCs were lower in SI-model mice than control mice, whereas there was no significant difference between SI-model and control in spontaneous IPSCs. However, as we hypothesize alterations of the excitability of GABAergic interneurons, we next plan to directly record from interneurons to detect alterations of the membrane property. Following the comprehensive identification of the abnormalities of neural circuits in SI-model mouse, we plan to examine the therapeutic response of chronic administration of SKF83959 against aberrant neural circuits in SI-model mice PFC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医薬歯学

科研費の分科・細目：精神神経科学・精神生理学

キーワード：統合失調症 フォスファチジルイノシトール ドパミン

1. 研究開始当初の背景

**統合失調症病態研究の背景**

統合失調症の死後脳研究で、前頭前野における GABA 合成酵素の低下、介在ニューロン内の Ca 結合蛋白の変化、GABA トランスポーターの減少といった GABA 作動性介在ニューロンの異常が多数報告されている。(Lewis DA. Nat Rev Neurosci. 2005, Dong E et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005, Woo TU et al. Arch Gen Psychiatry. 2004) 統合失調症の動物モデルでは、前頭前野だけでなく、海馬においてもパルブアルブミン陽性介在ニューロンの減少が報告されている。(Braun I et al. Schizophr Res. 2007) 幻覚妄想などの陽性症状に対して、ドパミンアンタゴニストが効果をもつことから、側坐核や辺縁系でのドパミン過剰放出が想定されている。

**フォスファチジルイノシトールプロテインキナーゼ C (PI-PKC) 系と精神疾患**

躁うつ病に対してリチウムやバルプロ酸が効果を示すことから、PI-PKC 系がこれらの疾患の病態生理に関与することが報告されている (Manji HK et al. Biol Psychiatry 1999) 統合失調症に関しても非定型抗精神病薬が 5HT-2 受容体や  $\alpha 1$  受容体を遮断し、これらの受容体は Gq 蛋白にカップリングしていることから PI-PKC 系の関与が考えられている。

PKCの overactivityによりワーキングメモリーが障害されることが報告されている (Birnbaum SB et al. Science 2004)

2. 研究の目的

統合失調症モデルマウスにおける PI-linked D1 receptor agonist の効果を調べるにあたり、以下の点を明らかにする。

1. 正常マウスの海馬 CA1 錐体細胞上の GABA 性後シナプス電流に対して PI-linked D1-like receptor アゴニスト (SKF 83959) の効果を調べ、コンベンショナルな D1-like receptor アゴニスト (SKF 83822)、D2-like receptor アゴニスト (quinpirole) の効果と比較検討する。

2. social isolation model を統合失調症モデルとして導入することの妥当性があるか

3. social isolation model の前頭前野の神経回路においてどのような異常が認められるか

3. SKF 83959 は social isolation model の神経回路の異常に対して改善効果を示すか

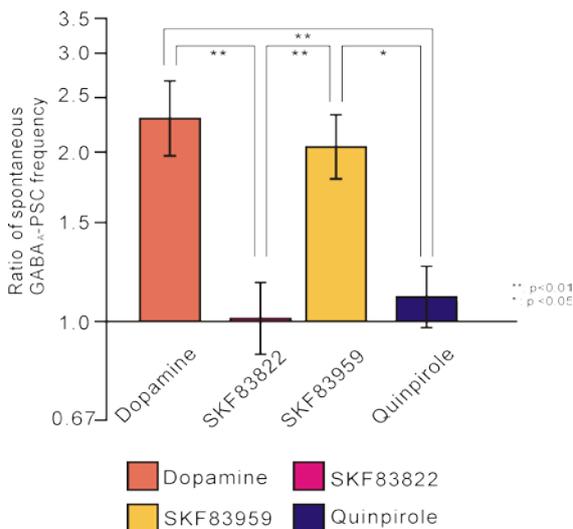
3. 研究の方法

ホールセルパッチクランプにてマウス脳の acute slice 上の神経細胞から電気活動を記録する。また、離乳後の 1 匹飼により Social Isolation model を作製し、その行動学的検

証を行い、さらに電気生理学的記録を行う。

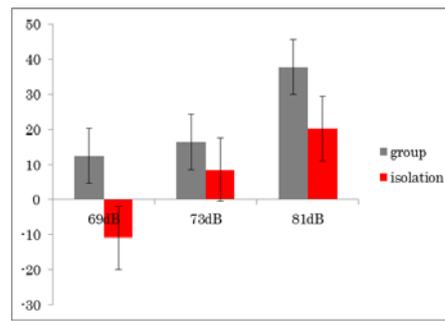
#### 4. 研究成果

1. PI-linked D1-like receptor agonist である SKF83959 はマウス海馬 CA1 領域の錐体細胞における自発性 GABA 性後シナプス電流を増強することを明らかにした。その際、D2 受容体アゴニスト、アデニル酸シクラーゼ活性を持つ SKF83822 には効果がなかった。



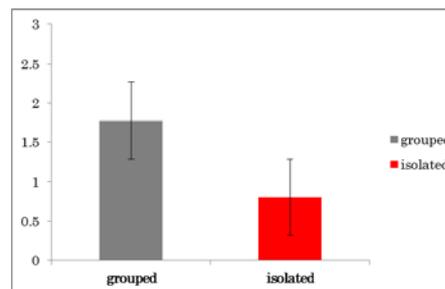
同時にアンタゴニストを使用した実験においてもドパミンが PI-linked D1 受容体を介して GABA 性シナプス伝達を増強していることを確認できた。統合失調症では GABA 性介在ニューロンの機能低下が示唆されており、ここで使用した SKF83959 が GABA 性シナプス伝達を増強する作用は、統合失調症における GABA 性介在ニューロンの機能低下を補う可能性があると考えられた。

2. SKF83959 の治療的効果をスクリーニングするための統合失調症モデルマウスとして social isolation model を導入することを考えた。



一般に統合失調症モデルマウスとしてみなすために、汎用される表現型の一つに prepulse inhibition の減少、前頭前野依存性のタスクにおける異常などがある。これまで離乳後の一定期間に隔離飼育された霊長類や齧歯類において上記の異常が認められることが報告されている。そこで今回隔離飼育を行い social isolation model mouse を作製したところ、PPI の低下と Y-maze task における異常が検出でき、統合失調症モデルマウスとして妥当性があると確認できた。

3. 次に SI-model における異常行動の基盤となる局所神経回路の変容を見出すため、前頭前野の第五層錐体細胞より自発性興奮性後シナプス電流の頻度を記録した。統合失調症モデルマウス (S-model) においてその頻度が減少していた。



GABA 性後シナプス電流については有意な差は見られなかった。

今後はさらに Si-model の GABA 性介在ニューロンの興奮性などにおいて異常を認めないかを網羅的に明らかにしていく。そして、SKF83959 の慢性投与によりそれら神経活動の異常を補正することができないかどうか

確認していく予定である。

## 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)

法山良信: "興奮性・抑制性シナプス伝達に対するドパミンの効果" 脳と精神の医学 20, 339-346 (2009)

[学会発表] (計1件)

Enhancement of GABAergic interneuron excitability by dopamine in neonatal mouse hippocampus

K. Nakagawa, Y. Ogawa, H. Yoshino, Y. Noriyama et al.

The 36<sup>th</sup> Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009

中川恵樹: "新生マウス海馬でのドパミンによる GABA 作動性介在性ニューロンの興奮性の増強" 奈良精神神経科学懇話会. (2010). 奈良県新公会堂

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

法山 良信 (NORIYAMA YOSHINOBU)  
奈良県立医科大学・医学部・研究員  
研究者番号: 20305725