

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月6日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790279

研究課題名（和文） 適応的な情動性、社会性を育む各性に適した養育環境の検討

研究課題名（英文） Investigation of the sex-specific rearing conditions to develop adaptive emotionality and sociability

研究代表者

高瀬 堅吉（TAKASE KENKICHI）

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：80381474

研究成果の概要（和文）：申請者は、ストレス不応期中期に母子分離を施した雄性ラットで不安が高まり、社会性が低下することを発見した。さらに、プロテオーム解析を用いて、この行動異常への関連が示唆される脳内分子を複数列挙することに成功し、その多くが神経細胞の可塑性に関わるタンパク質であることを明らかにした。先行研究は、ストレス不応期中期の母子分離操作が思春期後に統合失調症の陽性症状を模した行動表現型を導くことを報告しており、今回、申請者が得た行動表現型異常は、統合失調症の陰性症状に該当することが明らかとなった。そこで、統合失調症に関わりがあり、かつ、神経細胞の可塑性に関わるタンパク質の発現が統合失調症の責任部位と目される海馬体で変化していると考え、海馬体におけるカルシニューリンの発現量を調べた。その結果、母子分離操作を施された雄性ラットで当該分子の発現量が減少していることが示された。

研究成果の概要（英文）：We found that maternal deprivation in the middle of a stress hyporesponsive period (SHRP) increased a type of anxiety-related behaviour and decreased social behaviour in male rats. Since numerous studies have provided evidence that maternal deprivation in the middle of a SHRP causes multiple behavioural and physiological abnormalities that mimic positive symptoms of schizophrenia in humans, an interpretation of our results and previous studies in the context of the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia suggests that maternal deprivation in the middle of the SHRP in rats models some positive and negative aspects of schizophrenia. To investigate the neurochemical characteristics of rats that experience maternal deprivation in the middle of the SHRP in the context of a possible animal model of the symptoms of schizophrenia, we examined calcineurin expression in the hippocampus of maternally deprived rats and found the decreased calcineurin expression in the maternally deprived male rats.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学（含体力医学・栄養生理学）

キーワード：統合失調症、性差、動物モデル

1. 研究開始当初の背景

養育環境は行動および脳機能に多大な影響を与えることが知られている。申請者は、養育環境が行動および脳機能に対して発達段階依存的に、また、性特異的に影響を与えることをこれまでの研究から明らかにした。今回、包括的行動評価系を用いて、雌雄ラットに乳児期後期から幼児期初期に母子分離を施すと、成熟後、雄性ラットのみで不安が高まり、社会性が低下することを発見した。さらに、プロテオーム解析を用いて、この行動異常への関連が示唆される脳内分子を複数挙挙することに成功した。

2. 研究の目的

本研究は、これら行動異常の背景にある脳内メカニズムの更なる解明を目指し、情動性、社会性の脳基盤を神経回路レベル、分子レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

行動解析、プロテオーム解析を用いて、この行動異常への関連が示唆される脳内分子の機能を詳細に解析した。

4. 研究成果

申請者は、包括的行動評価系を用いて、雌雄ラットに乳児期後期から幼児期初期に母子分離を施すと、成熟後、雄性ラットのみで不安が高まり、社会性が低下することを発見した。さらに、プロテオーム解析を用いて、この行動異常への関連が示唆される脳内分子を複数挙挙することに成功した。本研究は、これら行動異常の背景にある脳内メカニズムの更なる解明を目指し、情動性、社会性の脳基盤を神経回路レベル、分子レベルで明らかにすることが目的であった。しかし、先行研究は、この時期の母子分離操作が思春期後に統合失調症の陽性症状を模した行動表現型を導くことを報告しており、今回、申請者が得た行動表現型異常は、統合失調症の陰性症状に該当することが示唆された。すでに雄性ラットの扁桃体の全画分で行動異常に関連する脳内分子候補 22 個が得られており、そのうちの大部分が神経細胞の可塑性に関わる分子であった。そこで、統合失調症に関わりがあり、かつ、神経細胞の可塑性に関わるタンパク質の発現が、統合失調症の責任部位と目される脳領域で変化していると考え、海馬体におけるカルシニューリンの発現量を調べた。その結果、母子分離操作を施された雄性ラットで当該分子の発現量が減少していることが示された。ラットの乳児期後期から幼児期初期はストレス不応期中期で

あり、この時期の母子分離操作は雄性特異的に統合失調症の陽性および陰性症状関連行動を引き起こすこと、さらにその分子機構として、海馬におけるカルシニューリンの発現が関わるということが明らかとなった。申請者は、これを論文としてまとめ Behavioural brain research 誌に発表した。

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. Yagami T, Yamamoto Y, Kohma H, Takase K: Arachidonate cascade in the intensive insulin therapy for critically ill patients with sepsis: roles of prostaglandins on hyperglycemia-impaired immunity. *Lett Drug Des Discov* 9: 557-567, 2012. (査読あり)

2. Miyazaki T, Takase K, Nakajima W, Tada H, Ohya D, Sano A, Goto T, Hirase H, Malinow R, Takahashi T: Disrupted cortical function underlies behavior dysfunction due to social isolation. *J Clin Invest* 122: 2690-2701, 2012. (査読あり)

3. Takase K, Yamamoto Y, Yagami T: Maternal deprivation in the middle of a stress hyporesponsive period decreases hippocampal calcineurin expression and causes abnormal social and cognitive behaviours in adult male Wistar rats: relevance to negative symptoms of schizophrenia. *Behav Brain Res* 232: 306-315, 2012. (査読あり)

4. Fujita M, Yagami T, Fujio M, Tohji C, Takase K, Yamamoto Y, Sawada K, Yamamori M, Okamura N: Cytotoxicity of troglitazone through PPAR γ -independent pathway and p38 MAPK pathway in renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 312: 219-227, 2011. (査読あり)

5. Yamamoto Y, Takase K, Kishino J, Fujita M, Okamura N, Sakaeda T, Fujimoto M, Yagami T: Proteomic identification of protein targets for 15-deoxy- Δ (12,14)-prostaglandin J2 in neuronal plasma membrane. *PloS One* 6: e17552, 2011. (査読あり)

6. 高瀬 堅吉: 空間学習能力の性差出現に関

わる海馬を神経支配するコリン作動性ニューロンの機能的性差. 心理学評論 53: 526-544, 2011. (査読あり)

[学会発表] (計 11 件)

1. 高瀬 堅吉, 小田 哲子, 横藤田 純子, 黒田 優, 船戸 弘正: 摂食・睡眠調節神経回路におけるHDACファミリー発現の検討. 日本解剖学会関東支部第 100 回学術集会, 東京, 2012, 10.

2. Iwai A, Miyazaki T, Takase K, Takahashi T: LTP-like potentiation occurs in lateral amygdala during fear memory extinction. 日本神経科学学会主催 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012, 9.

3. Takase K, Oda S, Yokofujita J, Kuroda M, Funato H: Monoaminergic and neuropeptidergic neurons show distinct expression profiles of histone deacetylases. 日本神経科学学会主催 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012, 9.

4. Sugioka K, Takase K, Setsu T, Imai H: A developmental neurobehavioral study in microencephalic rats with abnormal brain neurogenesis induced by prenatal methylazoxymethanol (MAM) treatment (the 2nd report: PPI and fear conditioning experiments). 日本神経科学学会主催 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋, 2012, 9.

5. 高瀬 堅吉: 動物モデルからヒトの行動原理を解明する研究の最前線—心理学における動物実験の意義—. 日本心理学会第 76 回大会, 横浜, 2012, 9.

6. 高瀬 堅吉, 小田 哲子, 横藤田 純子, 黒田 優, 船戸 弘正: 摂食関連ペプチドMCHの多様な役割と、各行動に与える効果量のメタ分析. 日本行動科学学会 2012 年度年次大会, 東京, 2012, 9.

7. 船戸 弘正, 高瀬 堅吉, 小田 哲子, 横藤田 純子, 黒田 優: Fasting and high-fat diet alter histone deacetylase expression in the medial hypothalamus. 117 回日本解剖学会学術集会, 甲府, 2012, 3.

8. Sugioka K, Takase K, Tomiyoshi S: A developmental neurobehavioral study in microencephalic rats with abnormal brain neurogenesis induced by prenatal methylazoxymethanol (MAM) treatment (the first report). 日本神経科学学会主催 第 34

回日本神経科学大会, 横浜, 2011, 9.

9. Takase K, Kimura F, Mitsushima D: Postnatal changes in hippocampal acetylcholine release in both sexes of rats. 日本神経科学学会主催 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011, 9.

10. Miyazaki T, Takase K, Tada H, Sano A, Oya D, Nakajima W, Takahashi T: Mechanisms underlying disruption of cortical function by neonatal isolation. 日本神経科学学会主催 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011, 9.

11. Yamamoto Y, Takase K, Fujita M, Fujio M, Okamura N, Sakaeda T, Yagami T: Effects of anti-enolase antibodies on the 15-deoxy- Δ 12,14 -prostaglandin J2-induced neuronal cell death. 日本神経科学学会主催 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011, 9.

[図書] (計 5 件)

1. 高瀬 堅吉, 柳井 修一 (共監訳): トランスジェニック・ノックアウトマウスの行動解析. 総頁数 407 頁. 西村書店, 東京, 2012.

2. 高瀬 堅吉, 近藤 保彦 (分担): 神経・生理領域. 心理学検定公式問題集 2012 年度版 (日本心理学諸学会連合心理学検定局 編) p288-323. 実務教育出版, 2012.

3. 船橋 利也, 高瀬 堅吉 (共訳): 生殖系. ボロン・ブールペーパー生理学 (泉井亮 総監訳) p1143-1247. 西村書店, 2011.

4. 高瀬 堅吉, 近藤 保彦 (分担): 神経・生理領域. 心理学検定公式問題集 2011 年度版 (日本心理学諸学会連合心理学検定局 編) p288-323. 実務教育出版, 2011.

5. 高瀬 堅吉 (単独): 脳科学と加齢, 100 歳老人の心理的特徴. エピソードでつかむ老年心理学 (大川一郎, 土田宣明, 宇都宮博, 日下菜穂子, 奥村由美子 編著) p86, 206. ミネルヴァ書房, 2011.

[その他]

ホームページ等

<http://researchmap.jp/takase/>

<http://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kyoinId=ymbbgidgggy>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高瀬 堅吉 (TAKASE KENKICHI)

東邦大学・医学部・助教

研究者番号：80381474

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし