

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 13 日現在

機関番号：83902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590314

研究課題名(和文) 脳内炎症誘発性の認知情動変化に対するプロスタグランジンの関与

研究課題名(英文) Involvement of prostaglandins in cognitive function induced by brain inflammation

研究代表者

水野 誠 (MAKOTO, MIZUNO)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・神経制御学部・主任研究員

研究者番号：20345515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳内炎症プロセスがその認知行動異常に関与することが示唆されている。今回、発達段階において脳内で誘導されたプロスタグランジンが認知や情動に関与することをマウスを使用して解析した。プロスタグランジンを誘発するためにLPSを使用した。リポポリ多糖LPSを妊娠マウスへ投与し、その仔を用いて行動解析を行ったところ、行動異常が認められた。プロスタグランジンE2受容体阻害剤を出生後に投与し、行動解析を行ったが、異常行動の改善は認められなかった。しかしながら、LPSを同時に投与したところ、行動異常は消失した。以上のことから、出生前の脳内炎症によるプロスタグランジンの生成が行動異常を誘導することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Inflammatory process is implicated in various cognitive disorders. In this experiments, we examine prostaglandin induced during development, which are involved in cognitive functions in mice. We use lipopolysaccharide (LPS) for induction of prostaglandins. Prenatal maternal LPS exposure leads to behavioral deficits such as cognitive disorder and social disability in the offspring. After birth inhibition of prostaglandin EP2 receptor show still behavioral deficits. However, at the same time for LPS injection, inhibition of prostaglandin EP2 receptor show amelioration of behavioral abnormalities. Taken together, these results suggest that prostaglandin via prenatal brain inflammation leads to behavioral deficits in the offspring.

研究分野：薬理

キーワード：脳内炎症 行動解析 発達障害

1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジンは痛み、炎症や損傷修復など多くのストレスシグナルを媒介する重要な因子である。現在、アルツハイマー病のみならず、統合失調症でも脳内炎症プロセスがその認知行動異常に関与するという仮説に基づき、様々な抗炎症剤 (NSAID) の精神疾患治療薬の臨床治験が繰り返されている。その中で、炎症性サイトカインの1種、上皮成長因子 (EGF) によるドパミン系脳機能修飾作用は、シクロオキシゲナーゼ (COX2) の誘導と合成されたプロスタグランジンが担っていることを見出した。つまり、この発見は EGF のみならず多くの炎症性サイトカインが示す脳内ドパミン系への作用と影響には、プロスタグランジンのシグナルが関与することを表している。それではいったい、脳内で合成されたプロスタグランジンはどのプロスタグランジン受容体サブタイプにより、いつ、認知行動に影響を与えているのであろうか。これらの疑問を明らかにすることを計画した。

2. 研究の目的

サイトカインを用いた脳内炎症モデル動物を用いて、脳内炎症誘発性の行動異常が COX2 の誘導とそのプロスタグランジン産生に依存していることを発見した。このモデルでは、炎症性サイトカインとして上皮成長因子 (EGF) を線条体内に持続注入したところ線条体を中心に COX2 の誘導が観察され、ラテント学習障害やプレパルスインヒビションなどの認知行動に障害が現れることを見出したものである。EGF はドパミン作動性神経系を刺激することが知られており、EGF 投与でドパミンの合成と放出が亢進していることを示唆するデータが得られた。さらにこのドパミン代謝の亢進と認知行動変化が、COX2 阻害剤の投与で喪失したことである。つまり、脳内炎症シグナルは、プロスタグランジンを介してドパミン神経活動を刺激することで、一連の認知行動障害を引き起こしていたのである。そこで、EP1-3 受容体を中心にどのプロスタグランジン受容体サブタイプがドパミン神経系を介して記憶および情動などの制御やその障害に関わっているかを明らかにする。

3. 研究の方法

脳内炎症マウスの作製とそれらを用いた行動学的解析を行った。

(1) プロスタグランジンを誘発するために、リポポリ多糖 (LPS) を使用した。LPS を妊娠マウスへ投与し、その仔を使用した。

(2) プロスタグランジン受容体阻害剤を用いた行動薬理学実験、薬剤の投与時期と投与量を変え、解析する。

(3) LPS 投与した群、プロスタグランジン受容体阻害剤を投与した群で、脳各部位のモノアミン測定

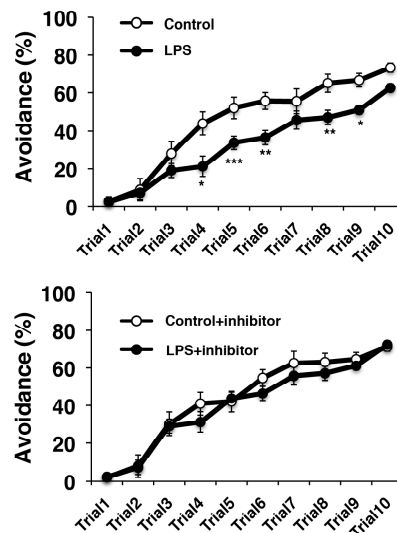
(4) プロスタグランジン類によるドパミン

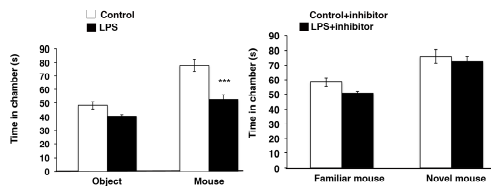
代謝分子への影響を解析する。

4. 研究成果

(1) COX2 の発現をウエスタンブロット法で、行ったところ、LPS 投与後の子宮内胎仔で発現の増加が認められた。成熟後 (8 週齢) では、対象群に比べ増加傾向であったが、有意でなかった。行動実験 (運動量、プレパルスインヒビション、認知学習試験、社会性行動) を行った。LPS 投与群では運動量が更新していた。加えて、プレパルスインヒビションの異常が見られた。学習機能について解析したところ、学習レベルが低下していた。社会性行動試験では、LPS 投与群で新規動物に対する反応時間と回数が減少していた。以上のように、LPS を投与した母体では、その仔に COX2 の発現増加が認められ、プロスタグランジンの誘導が生じる。その結果として、成熟後に行動異常が出ると考えられた。

(2) COX2 の発現増加によって、プロスタグランジンの誘導が生じ、その結果として行動異常が認められたことから、プロスタグランジン受容体 EP1-3 の阻害剤を投与し、行動解析を試みた。この阻害剤の効果を検証するために、成熟後 (8 週齢) に阻害剤を脳内投与し、その間に行動解析を行った。しかしながら、測定した行動 (運動量、プレパルスインヒビション、認知学習試験、社会性行動) は、運動量は影響がなく、プレパルスインヒビション、学習、社会性行動について、異常の改善が見られなかった。次に、LPS を母体へ投与した時期と同時にプロスタグランジン受容体 EP1-3 の阻害剤を投与し、行動解析を試みた。その結果として、EP2 の阻害剤を投与し測定した場合、行動 (運動量、プレパルスインヒビション、認知学習試験、社会性行動) の内、学習 (下図) と社会性行動 (次頁の図) についての異常の改善が認められた。他の EP1 と EP3 の阻害剤を投与しても、異常のままであった。





(3)LPS を母体へ投与した時期と同時にプロスタグランジン受容体 EP2 の阻害剤を投与した場合、学習と社会性行動についての異常の改善が認められたことから、LPS 投与群と阻害剤投与群で、脳内のモノアミン量を測定した。成熟後での前頭皮質、線条体、海馬で測定した。LPS 投与群は、LPS を投与していない対象群と比較して、ドパミン量やその代謝産物量が増加しており、阻害剤の効果を検証したが、LPS 投与群と阻害剤投与群では、有意な差が認められなかった。

(4)LPS を母体へ投与した時期と同時にプロスタグランジン受容体 EP2 の阻害剤を投与した場合、学習と社会性行動についての異常の改善が認められたことから、LPS 投与群と阻害剤投与群で、脳内のドパミン神経関連たんぱく質を測定した。しかしながら、LPS 投与群と阻害剤投与群では、有意な差が認められなかった。

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 5 件)

(1)Kato T, Abe Y, Hirokawa S, Iwakura Y, Mizuno M, Namba H, Nawa H. :Neurobehavioral Differences Between Mice Receiving Distinct Neuregulin Variants as Neonates; Impact on Sensitivity to MK-801. Curr Mol Med. 査読有 15, 222-236 2015.

(2)Mizuno M, Matsumoto A, Hamada N, Ito H, Miyauchi A, Jimbo EF, Momoi MY, Tabata H, Yamagata T, Nagata K. Role of an adaptor protein Lin-7B in brain development: possible involvement in autism spectrum disorders. J Neurochem. 査読有 132, 61-69. 2015

(3)Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T. LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development, contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome. PLoS One, 査読有 9:e92695. (2014)

(4)Eda T, Mizuno M, Araki K, Iwakura Y, Namba H, Sotoyama H, Kakita A, Takahashi H, Satoh H, Chan SY, Nawa H. Neurobehavioral deficits of epidermal growth factor-overexpressing transgenic

mice: impact on dopamine metabolism. Neurosci Lett, 査読有 547:21-25. 2013

(5)Mizuno M, Sotoyama H, Namba H, Shibuya M, Eda T, Wang R, Okubo T, Nagata K, Iwakura Y, Nawa H. ErbB inhibitors ameliorate behavioral impairments of an animal model for schizophrenia: implication of their dopamine-modulatory actions. Transl Psychiatry, 査読有 3:e252. 2013

[学会発表] (計 3 件)

(1)Makoto Mizuno, Ko-ichi Nagata:. Antipsychotic potential of antioxidative agents in models for schizophrenia, 2014 FENS:イタリア ミラノ市 (2014年7月7日)

(2)Makoto Mizuno, Hiroyuki Nawa, Ko-ichi Nagata:. Antipsychotic potential of thalidomide in immune/inflammatory models for schizophrenia, 2013 北米神経科学会:米国 サンディエゴ市 (2013年11月12日)

(3)Makoto Mizuno, Hiroyuki Nawa:. Antipsychotic potential of antioxidative agents in immune/inflammatory n models for schizophrenia, 2012 北米神経科学会:米国 ニューオーリンズ市 (2012年10月16日)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 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

水野 誠 (MIZUNO MAKOTO)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究

所・主任研究員
研究者番号:20345515

研究者番号：

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：