

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350989

研究課題名(和文) 恒常性維持機構の破綻としての精神疾患研究

研究課題名(英文) Investigation of psychiatric disorders as a disruption of homeostasis

研究代表者

高雄 啓三 (TAKAO, Keizo)

富山大学・研究推進機構 研究推進総合支援センター・教授

研究者番号：80420397

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精神疾患を恒常性維持機構の破綻として理解し、精神疾患の診断・治療法の開発を試みた。具体的には、1)精神疾患様の行動異常を示すShn-2 KOマウスをモデルとして、バイオインフォマティクス手法を活用して海馬歯状回の成熟度を調節する薬物や実験操作の探索、2)海馬歯状回の成熟度を変化させる薬物や実験操作の候補について行動学的なスクリーニング、を行った。さらに、3)光遺伝学や部位特異的遺伝子改変技術などを駆使して歯状回の興奮性が成熟度に及ぼす効果を組織学的・行動学的レベルで検討した。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to understand psychiatric disorders as a disruption of homeostasis, and aimed to develop methods of diagnosis and treatment of the disease. Specifically, we 1) explored treatments or drugs affecting the maturity of the hippocampal dentate gyrus, 2) screened for drug candidates that normalize the maturity of the dentate gyrus, and 3) attempted to control the maturity of the dentate gyrus using optogenetic techniques.

研究分野：神経科学

キーワード：行動解析 統合失調症 歯状回 バイオインフォマティクス 光遺伝学

1. 研究開始当初の背景

健全な脳には各種ストレスやライフイベントなどの内的・外的攪乱に対してある程度の定常状態を保つための多くの機能が備わっている。海馬は、そのようなシステムの恒常性を維持するための要の組織の一つであり、様々なストレス環境下で惹起される HPA 系の過度な活性状態を抑制的に制御している。この神経系と副腎を含めた臓器間ネットワークが海馬を中心としたフィードバックループによる調整を受けることで、健康な脳の安定は保たれている。しかし、長期的かつ過度な HPA 系の活性化は海馬の恒常性維持機能の破綻を引き起こし、病的な脳内環境が形成されてしまう。うつ病、気分障害、統合失調症、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などの精神疾患ではこの機構が障害されていることが報告されており、これらの精神疾患は恒常性維持機構の破綻と理解することが出来る。近年、海馬において、「ホメオスタティック可塑性」と呼ばれる神経細胞レベルでの恒常性維持機能を反映した興味深い現象が報告されている (Pozo & Goda, *Neuron*, 2010)。これは、強い持続的な神経活動の増減に対して、フィードバック調節を行う機構であり、海馬のシステムレベルでの恒常性維持機能にも重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では精神疾患をこの恒常性維持機構の破綻と捉えてその分子メカニズムの解明及び治療法の開発を行った。

2. 研究の目的

健康な脳には、様々な外的攪乱に対する恒常性維持機構があるが、うつ病を始めとする精神疾患では、この機構が遺伝的脆弱性と環境的ストレスの相互作用により破綻した状態にあると考えられる。申請者らにより海馬歯状回の神経細胞の成熟度が様々な遺伝・環境要因によって双方向性に変化することが明らかになってきている。この成熟度変化は、海馬における恒常性維持機構の一つであり、個体レベルでの恒常性維持機構に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、精神疾患を恒常性維持機構の破綻としてとらえ、精神疾患動物モデルおよびバイオインフォマティクス手法を活用し、精神疾患の中間表現型候補である非成熟歯状回の分子メカニズムの解明、さらにその治療法として成熟度を正常化させる手法の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

1) 精神疾患様の行動異常を示す Shn2 KO マウスをモデルとして、バイオインフォマティクス手法を活用して海馬歯状回の成熟度を調節する薬物や実験操作の探索を行う。2) 海馬歯状回の成熟度を変化させる薬物や実験操作の候補について、Shn2 KO マウスや野生型のマウスを用いて行動学的なスクリーニングを行う。行動学的に変化がみられた実験操

作については、それらのマウスについて海馬歯状回の成熟度のスクリーニングを定量的 PCR および組織学的手法により行う。3) 光遺伝学や部位特異的遺伝子改変技術などを駆使して歯状回の興奮性が成熟度に及ぼす効果を分子生物学的・組織学的・行動学的レベルで明らかにする。

4. 研究成果

バイオインフォマティクス的手法により、未成熟な海馬歯状回を正常化させる可能性のある候補物質の選定を行い、複数の候補を得た。また、光遺伝学により海馬歯状回の神経細胞を特異的に刺激し、神経細胞の活動性を亢進させる系を確立することができた。この実験系を用いて光刺激による影響を調べたところ、海馬歯状回の細胞の活動性を亢進させると一過性に活動性が亢進することが明らかとなった。また、この刺激を繰り返すことで海馬歯状回の成熟度にも変化が引き起こされていることを示唆するデータも得られている。これらの研究成果を元にさらに海馬歯状回の成熟度と精神疾患症状との関係の解明に向けて研究を進める。

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 21 件)

1. Ohashi R, Takao K, Miyakawa T, Shina N, Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty. *Sci Rep*, 6:20775, 2016, 査読有
DOI: 10.1038/srep20775.
2. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. *Mol Brain*, 9(1):11, 2016, 査読有
DOI: 10.1186/s13041-016-0191-9.
3. Shibasaki K, Takao K, Yamanaka A, Miyakawa T, et al., (他 3 名, 3 番目) TRPV4 activation at the physiological temperature is a critical determinant of neuronal excitability and behavior. *Pflügers Arch*, 467(12):2495-2507, 2015, 査読有
DOI:10.1007/s00424-015-1726-0
4. Takao K, Hagihara H, Miyakawa T, Reply to Davis et al. and Shay et al.: Commonalities across species do exist and are potentially important. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(4):347-348, 2014, 査読有
DOI:10.1073/pnas.1417369111.
5. Yasumura M, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 9 名, 8 番目) IL1RAPL1 knockout mice show spine density decrease, learning deficiency, hyperactivity and reduced

- anxiety-like behaviours. *Sci Rep*, 4:6613, 2014, 査読有
DOI:10.1038/srep06613.
6. Watanabe S, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 8 名, 4 番目) SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system. *Mol Brain*, 7:62, 2014, 査読有
DOI: 10.1186/s13041-014-0062-1.
 7. Takao K, Miyakawa T, Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(4):1167-72, 2014, 査読有
DOI:10.1073/pnas.1401965111.
 8. Zheng LS, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 9 名, 4 番目) Mechanisms for interferon- α -induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Reports*, 3(1):73-84, 2014, 査読有
DOI:10.1016/j.stemcr.2014.05.015.
 9. Hayashi Y, Miyakawa T, Takao K, et al., (他 13 名, 6 番目) Enhanced stability of hippocampal place representation caused by reduced magnesium block of NMDA receptors in the dentate gyrus. *Mol Brain*, 7:44, 2014, 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-7-44.
 10. Hagihara H, Ohira K, Takao K, Miyakawa T, Transcriptomic evidence for immaturity of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Mol Brain*, 7:41, 2014, 査読有
DOI: 10.1186/1756-6606-7-41.
 11. Fujioka R, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 8 名, 9 番目) Comprehensive behavioral study of mGluR3 knockout mice: implication in schizophrenia related endophenotypes. *Mol Brain*, 7:31, 2014, 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-7-31.
 12. Onouchi T, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 13 名, 8 番目) Targeted deletion of the C-terminus of the mouse adenomatous polyposis coli tumor suppressor results in neurologic phenotypes related to schizophrenia. *Mol Brain*, 7:21, 2014, 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-7-21.
 13. Shoji H, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Contextual and cued fear conditioning test using a video analyzing system in mice. *J Vis Exp*, 85:e50871, 2014, 査読有
DOI: 10.3791/50871.
 14. Koshimizu H, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 2 番目) Comprehensive behavioral analysis of cluster of differentiation 47 knockout mice. *PLoS One*, 9(2):e89584, 2014, 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0089584.
 15. Kobayashi M, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 6 名, 7 番目) Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. *Mol Brain*, 7:12, 2014, 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-7-12.
 16. Yamashita N, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 4 名, 3 番目) Mice lacking collapsin response mediator protein 1 manifest hyperactivity, impaired learning and memory, and impaired prepulse inhibition. *Front Behav Neurosci*, 7:216, 2013, 査読有
DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00216.
 17. Paemka L, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 22 名, 11 番目) PRICKLE1 interaction with SYNAPSIN I reveals a role in autism spectrum disorders. *PLoS One*, 8(12):e80737, 2013, 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0080737.
 18. Watanabe Y, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 15 名, 12 番目) Point mutation in syntaxin-1A causes abnormal vesicle recycling, behaviors, and short-term plasticity. *J Biol Chem*, 288(48):34906-19, 2013, 査読有
DOI: 10.1074/jbc.M113.504050.
 19. Ageta-Ishihara N, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 5 名, 5 番目) Chronic overload of SEPT4, a parkin substrate that aggregates in Parkinson's disease, causes behavioral alterations but not neurodegeneration in mice. *Mol Brain*, 6:35, 2013, 査読有
DOI:10.1186/1756-6606-6-35.
 20. Hagihara H, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 2 番目) Immature dentate gyrus: an endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast*, 2013:318596, 2013, 査読有
DOI:10.1155/2013/318596.
 21. Umemori J, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 4 名, 2 番目) ENU-mutagenesis mice with a non-synonymous mutation in Grin1 exhibit abnormal anxiety-like behaviors, impaired fear memory, and decreased acoustic startle response. *BMC Res Notes*, 6:203, 2013, 査読有
DOI:10.1186/1756-0500-6-203.
- [学会発表] (計 34 件)
1. 高雄啓三, 遺伝子改変マウスの表現型解析を起点とした精神疾患研究. 第 93 回日本生理学会大会, Mar.22-24, 2016, 札幌コンベンションセンター, 札幌市
 2. 大橋りえ, 高雄啓三, 宮川剛, 椎名伸之, RNG105 ヘテロ欠損マウスの網羅的行動解析—社会的相互作用・新奇対象への反応の低下. *BMB2015*, Dec.1-4, 2015, 神戸ポートアイランド, 神戸市

3. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 1 番目) The effect of the time of day on mice behaviors measured in a comprehensive behavioral test battery. INCF Japan International Workshop: Advances in Neuroinformatics, Nov.26-27, 2015, 東京大学先端科学技術研究センター, 東京都
4. Tanaka T, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 9 名, 6 番目) Functional analyses of the CDKL5, a causative gene for severe neurodevelopmental disorders accompanied by intractable epilepsies. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Oct.17-21, 2015, McCormick Place, Chicago, USA
5. Koshimizu H, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 4 番目) Transcriptomic 'hyper-maturity' of the hippocampus in mice. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Oct.17-21, 2015, McCormick Place, Chicago, USA
6. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 1 番目) Effect of time-of-day on mouse behavior measured in a comprehensive behavioral test battery. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Oct.17-21, 2015, McCormick Place, Chicago, USA
7. Yamaguchi Y, Miyakawa T, Takao K, et al., (他 17 名, 4 番目) Data, tools and models of neuroscience on J-Node neuroinformatics platforms. 45th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Oct.17-21, 2015, McCormick Place, Chicago, USA
8. 田中輝幸, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 9 名, 6 番目) West 症候群・Rett 症候群の原因遺伝子 CDKL5 は、NMDA 受容体機能を制御し、記憶・学習、情動、易痙攣性を調節する, 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会, Sep.24-26, 2015, タワーホール船堀, 東京都
9. 小清水久嗣, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 2 名, 4 番目) マウス海馬歯状回における「過成熟」現象, 第 38 回日本神経科学大会, Jul.28-31, 2015, 神戸国際会議場, 神戸市
10. 田中輝幸, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 9 名, 5 番目) West 症候群・Rett 症候群の原因遺伝子 CDKL5 は、NMDA 受容体機能を制御し、記憶・学習、情動、易痙攣性を調節する, 第 38 回日本神経科学大会, Jul.28-31, 2015, 神戸国際会議場, 神戸市
11. 上田(石原)奈津実, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 7 名, 6 番目) 空間認知機能障害を呈するセプチン欠損マウスの解析, 第 38 回日本神経科学大会, Jul.28-31, 2015, 神戸国際会議場, 神戸市
12. 高雄啓三, 遺伝子改変マウスの表現型解析を起点とした精神疾患研究, 第 38 回日本神経科学大会, Jul.28-31, 2015, 神戸国際会議場, 神戸市
13. 上野浩司, 岡本基, 高雄啓三, 宮川剛, FcγIIB 欠損マウスは多動, 不安様行動の減少を示す, 第 38 回日本神経科学大会, Jul.28-31, 2015, 神戸国際会議場, 神戸市
14. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 1 番目) Cohort removal induces hyperthermia, increased pain sensitivity, and decreased anxiety-like behavior. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
15. Hagihara H, Ohira K, Takao K, Miyakawa T. Transcriptomic evidence for immaturity of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
16. Tanaka T, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 9 名, 6 番目) Functional analyses of the CDKL5, a causative gene for neurodevelopmental disorders. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
17. Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 8 名, 4 番目) Interferon- α inhibits neurogenesis and induces depression-like behavioral phenotype via interferon receptors expressed in the mouse brain. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
18. Koshimizu H, Hagihara H, Takao K, Miyakawa T. Contrasting expression patterns for immaturity and maturity marker genes in the dentate gyrus between mouse lines with 'immature dentate gyrus' and mice overexpressing glucocorticoid receptor. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
19. Yamaguchi Y, Miyakawa T, Takao K, et al., (他 17 名, 11 番目) The Tutorial contents on the INCF Japan Node platforms. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.15-19, 2014, Washington Convention Center, Washington DC, USA
20. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 2 名, 1 番目) The Mouse Phenotype Database. Advances in Neuroinformatics, Sep.25-26, 2014, 理化学研究所, 和光市
21. 田中輝幸, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 9 名, 7 番目) 神経発達障害原因遺伝子

- CDKL5 の機能解析. 第 37 回日本神経科学大会, Sep.11-13, 2014, パシフィコ横浜, 横浜市
22. 小清水久嗣, 萩原英雄, 高雄啓三, 宮川剛, 「非成熟歯状回」を示すマウスおよびグルココルチコイドレセプター過剰発現マウスの歯状回における対照的な成熟関連遺伝子群の発現パターン, 第 37 回日本神経科学大会, Sep.11-13, 2014, パシフィコ横浜, 横浜市
 23. 服部聡子, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 4 名, 2 番目) Schnurri-2 コンディショナルノックアウトマウスを用いた網羅的行動解析. 第 37 回日本神経科学大会, Sep.11-13, 2014, パシフィコ横浜, 横浜市
 24. 萩原英雄, 大平耕司, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 1 名, 3 番目) 統合失調症における前頭皮質の擬似未成熟化, 第 37 回日本神経科学大会, Sep.11-13, 2014, パシフィコ横浜, 横浜市
 25. 高雄啓三, 宮川剛, 炎症性疾患におけるヒトとモデルマウスの遺伝子発現パターンの共通性, 第 37 回日本神経科学大会, Sep.11-13, 2014, パシフィコ横浜, 横浜市
 26. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 8 名, 1 番目) Immature dentate gyrus, a candidate endophenotype for psychotic disorders, emerges after adolescence in Schnurri-2 KO mice. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.9-13, 2013, San Diego, USA
 27. Koshimizu H, Takao K, Miyakawa T, et al., (他 6 名, 4 番目) Dysregulation of BDNF-MAPK signaling pathway in the hippocampus of mice with “immature dentate gyrus”. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov.9-13, 2013, San Diego, USA
 28. Takao K, Miyakawa T, et al., (他 8 名, 1 番目) Immature dentate gyrus, a candidate endophenotype for psychotic disorders, emerges after adolescence in Schnurri-2 KO mice. 12th Annual MCCS (The Molecular and Cellular Cognition Society) meeting, Nov.7-8, 2013, San Diego, USA
 29. 小清水久嗣, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 6 名, 4 番目) 歯状回ニューロンの成熟異常を示すマウスの海馬における BDNF-MAPK シグナル経路の調節異常, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市
 30. 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 8 名, 1 番目) Schnurri-2 マウスで見られる精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回は成育後に出現する, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市
 31. 森下裕貴, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 10 名, 3 番目) 妊娠期の非晶質ナノシリ

カ曝露が次世代の情動機能へ及ぼす影響探索, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市

32. 奥田耕助, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 10 名, 5 番目) 相互作用蛋白探索と loss-of-function 解析による神経発達障害原因遺伝子 CDKL5 の機能研究, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市
33. 安村美里, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 6 名, 3 番目) IL1RAPL1 欠損マウスの行動学的解析, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市
34. 服部剛志, 高雄啓三, 宮川剛, et al., (他 7 名, 5 番目) DBZ KO マウスにおける大脳皮質発達の解析, Neuro2013, Jun.20-23, 2013, 国立京都国際会館, 京都市

[図書] (計 1 件)

1. 宮川剛, 高雄啓三, 改訂第 3 版 脳神経科学イラストレイテッド, 遺伝子と行動. 羊土社, 258-268, 2013

[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 0 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

高雄啓三 (TAKAO, Keizo)

富山大学・研究推進機構 研究推進総合支援センター・教授

研究者番号 : 80420397

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

・宮川剛 (MIYAKAWA, Tsuyoshi)

藤田保健衛生大学・総合医科学研究所・教授 研究者番号 : 10301780

・山中章弘 (YAMANAKA, Akihiro)
名古屋大学・環境医学研究所・教授
研究者番号：60323292