

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08324

研究課題名(和文) シナプス分泌障害に起因する精神疾患の病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiological mechanism of mental disorders associated with dysfunction of synaptic release

研究代表者

大野 行弘 (Ohno, Yukihiro)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00432534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患の発症感受性に対するシナプス分泌障害の影響を明らかにするため、シナプス小胞タンパク質2Aの遺伝子(Sv2a)にミスセンス変異を導入したSv2a変異ラットを用い、その脳機能を解析した。その結果、Sv2a変異ラットがメタンフェタミンに高い反応感受性を示すこと、驚愕反応プレパルス抑制に障害を呈すること、幼若時の隔離ストレス負荷により激しい攻撃行動を起こすことなどが示された。また、Sv2a変異ラットでは側坐核神経の活動が過剰に上昇しており、ドパミンのシナプス分泌が亢進していること、さらに、このドパミン遊離の亢進が側坐核GABA介在神経のシナプス分泌障害に起因することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、神経伝達物質の開口分泌機構の障害が精神疾患の発症脆弱性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。特に、開口分泌機構を促進的に調節するシナプス小胞タンパク質2A(SV2A)が大脳辺縁系側坐核においてGABAおよびドパミンのシナプス遊離を制御しており、SV2Aの機能障害が統合失調症など精神障害の発症を高める可能性が示唆された。近年、ヒトにおいてもSV2A遺伝子の変異がてんかんや精神障害を誘発することが報告されており、本研究成果はシナプス分泌障害に起因する精神疾患の病態メカニズムに関する重要な情報を提供するもので、その社会的意義は非常に大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To clarify the influence of synaptic release dysfunction on the onset susceptibility of mental disorders, brain function was analyzed using the rat model carrying a missense mutation in the gene Sv2a encoding synaptic vesicle protein 2A. It was shown that Sv2a mutant rats exhibited hypersensitivity to methamphetamine, impairments of prepulse inhibition in acoustic startle responses, and exaggerated aggressive behaviors induced by juvenile isolation-stress. Sv2a mutant rats also showed neural hyperactivities and enhanced synaptic release of dopamine in the nucleus accumbens. Moreover, the enhanced dopamine release by the Sv2a mutation was found to be due to dysfunction of GABA release from GABA interneurons in the nucleus accumbens. This research provides important information on pathophysiological mechanisms of mental disorders associated with dysfunction of synaptic release.

研究分野：薬理学

キーワード：シナプス分泌 シナプス小胞タンパク質2A(SV2A) 精神障害 側坐核 ドパミン遊離 GABA遊離 統合失調症 ミスセンス変異

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、三者間シナプスにおけるシナプス分泌機構の障害と精神神経疾患の発症との関連が注目されている。特に、神経伝達物質の開口分泌をつかさどる soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) タンパク質と、その調節因子であるシナプス小胞タンパク質 SV2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) のてんかん原性調節における機能解析が急速に進展している。SV2A は 1985 年に Buckley らにより発見され、その後 SV2 の機能解析が進み、SV2A がシナプス小胞からの神経伝達物質の分泌に関与することが明らかにされてきた (*J. Cell Biol.*, 100, 1284-1294, 1985; *Science*, 257, 1271-1273, 1992)。また、*Sv2a* 遺伝子をノックアウトしたマウスが重度のけいれん発作を発症することや、SV2A が抗てんかん薬レベチラセタムおよびその誘導体の脳内作用点であることが示されてきた (*Epilepsia*, 50, 387-397, 2009)。さらに、申請者は以前の研究で、SV2A の第 1 膜貫領域にミスセンス変異 (L174Q) を導入した新たな動物モデルの開発に成功し、この *Sv2a*^{L174Q} ラット (*Sv2a* 変異ラット) を用いた解析から、*Sv2a*^{L174Q} 変異による海馬および扁桃核における GABA シナプス遊離の障害がてんかんの発症 (てんかん原性) を促進することを明らかにした (*Sci. Rep.*, 6, 27420, 2016; *Front. Pharmacol.*, 7, 210, 2016)。

一方、SV2A はてんかん性疾患以外にも、統合失調症、不安障害、発達障害など多くの精神疾患の発症にも関与することが示唆されている (*Behav. Brain Res.*, 198, 329, 2009; *Schizophr Res.*, 141, 262, 2012; *Pediatr. Neurol.*, 52, 642, 2015)。しかし、SV2A の精神疾患発症における役割と機能メカニズムについては、ほとんど不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、SV2A の精神機能調節における機能とそのメカニズムを明らかにする。具体的には、新たに開発した *Sv2a* 変異ラットを用い、本モデル動物の精神機能に関連する行動表現型 (情動興奮性、覚せい剤感受性、覚せい剤逆耐性感受性、ストレス反応性など) を行動薬理的に評価するとともに、疾患病態における脳興奮部位の変化、脳内神経伝達物質のシナプス遊離機能の変化を神経化学的に解析することにより、精神疾患の発症制御における SV2A の機能を明らかにする。

3. 研究の方法

3.1 *Sv2a*変異ラットの行動解析

実験には雄性 (3~12 週齢) の *Sv2a* 変異ラットおよび F344 ラット (対照) を使用し、以下の行動薬理試験を行った。

- 1) メタンフェタミン誘発運動亢進試験: Saline 投与後の自発運動量およびメタンフェタミン (1 mg/kg, i.p.) 投与後の運動量を、ビデオ追尾行動解析装置により測定した。
- 2) メタンフェタミン逆耐性試験: 低用量のメタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) を 12 日間反復投与し、その後 7 日間休薬した際のメタンフェタミン運動亢進反応を経時的に測定した。
- 3) 驚愕反応プレパルス抑制試験: 音刺激驚愕反応測定装置を用い、120 dB のテストパルス刺激とこれに 100 ms 先行するプレパルス刺激 (70-85 dB) をランダムな組み合わせで与え、プレパルス抑制率を測定した。
- 4) 幼若期隔離ストレス負荷による情動行動試験: 生後 3 週齢~8 週齢 (5 週間) まで隔離飼育ストレスを与え、これら動物間に見られる攻撃行動の発現頻度を群居飼育した正常

動物と比較した。

3.2 Fosタンパク質発現を指標とした脳内興奮部位の免疫組織化学的解析

*Sv2a*変異ラットにメタンフェタミン逆耐性刺激および幼若期隔離飼育ストレスを与えた場合の脳神経活動変化を解析する目的で、最初期遺伝子産物であるFosタンパク質の発現をマッピング解析した。

3.3 *In vivo* microdialysis法を用いたシナプス分泌の神経化学的解析

In vivo microdialysis法を用いて、側坐核におけるドパミンおよびGABAの細胞外基礎レベル、脱分極刺激によるシナプス遊離レベルおよびメタンフェタミン局所投与によるシナプス遊離レベルを高速液体クロマトグラフ装置を用いて測定した。

3.4 蛍光二重染色法を用いた側坐核SV2Aの発現解析

蛍光二重染色法を用いて、側坐核におけるSV2Aとドパミン神経マーカーであるチロシン水酸化酵素 (TH) との共発現性、ならびにGABA神経マーカーであるグルタミン酸脱炭酸酵素67 (GAD67) との共発現性を免疫組織化学的に解析した。

4. 研究成果

4.1 *Sv2a*変異ラットの行動解析

1) メタンフェタミン誘発運動亢進試験

動物の自発運動量には *Sv2a* 変異ラットおよび F344 ラット間で差は認められなかったが、メタンフェタミン (1 mg/kg, i.p.) 投与後の運動量は、*Sv2a* 変異ラットにおいて有意に高かった。

2) メタンフェタミン逆耐性試験

低用量のメタンフェタミン (0.3 mg/kg, i.p.) を 12 日間反復投与した場合、*Sv2a* 変異ラットでは投与期間 (回数) に応じてメタンフェタミン誘発運動量の増加が認められ、この運動亢進状態はメタンフェタミンを 7 日間休薬した後においても持続していた。一方、F344 ラットではメタンフェタミン反復投与による誘発運動量の変化は認められず、*Sv2a*^{L174Q} の遺伝子変異がメタンフェタミン逆耐性形成を促進 (加速化) することが示唆された。

3) 驚愕反応プレパルス抑制試験

テスト刺激に先行して各種音量のプレパルスを与えると、驚愕反応のプレパルス抑制現象が観察され、統合失調症などの精神疾患においてはこのプレパルス抑制が障害されることが知られている。*Sv2a* 変異ラットでは対照の F344 ラットに比べ、プレパルス抑制の程度が弱く、*Sv2a*^{L174Q} 変異がプレパルス抑制を障害することが示された。さらに、メタンフェタミン (1 mg/kg, i.p.) の投与はプレパルス抑制を障害したが、その強さは F344 ラットに比べ *Sv2a* 変異ラットにおいて有意に大きかった。

4) 幼若期隔離ストレス負荷による情動行動試験

生後 3 週齢から 5 週間の隔離飼育ストレスを負荷すると、2 匹ペアの動物間で認められる攻撃行動が増加したが、*Sv2a* 変異ラットは F344 ラットに比べ有意に激しい攻撃行動を呈した。

以上、*Sv2a* 変異ラットの行動表現型 (情動興奮性、覚せい剤感受性、覚せい剤逆耐性感受性、ストレス反応性など) を解析した結果、*Sv2a*^{L174Q} 変異が精神疾患や情動障害の発症感

受性を上昇することが示唆された。

4.2 Fosタンパク質発現を指標とした脳内興奮部位の免疫組織化学的解析

メタンフェタミン逆耐性刺激および幼若期隔離ストレスを与えた動物の脳を摘出し、Fosタンパク質発現を指標に脳内興奮部位を網羅的にマッピング解析した。その結果、メタンフェタミン逆耐性現象を獲得した*Sv2a*変異ラットでは、メタンフェタミンにより誘発されるFosタンパク質発現が側坐核において部位特異的に上昇していた。さらに、幼若期に隔離飼育ストレスを与えた場合においても、*Sv2a*変異ラットの側坐核で部位特異的なFos発現の上昇が観察された。この結果は、*Sv2a*^{L174Q}変異による側坐核神経の過剰興奮がメタンフェタミン逆耐性形成の加速化ならびに幼若期隔離ストレスによる攻撃行動発現に関与していることを示唆する。

4.3 *In vivo* microdialysis法を用いたシナプス分泌の神経化学的解析

大脳辺縁系の側坐核は中脳腹側被蓋野からドパミン神経系の投射を受けており、この中脳—大脳辺縁系ドパミン神経系は統合失調症、うつ病、注意欠如多動症、薬物依存など多くの精神疾患の発症に関与している。そこで、*in vivo* microdialysis法を用いて、側坐核におけるドパミンのシナプス遊離を解析した。その結果、脱分極刺激によるドパミン遊離ならびにメタンフェタミン側坐核内投与によるドパミン遊離が、*Sv2a*変異ラットでは有意に亢進していることが明らかとなった。さらに、このドパミン遊離の亢進はGABA_A受容体拮抗薬の側坐核内投与により消失すること、また、側坐核におけるGABA遊離機能が*Sv2a*^{L174Q}変異により低下していることが示された。以上の結果から、*Sv2a*変異ラットの精神障害に対する感受性亢進には側坐核ドパミン遊離の上昇が関与していること、さらに、このドパミン遊離上昇は側坐核GABA介在ニューロンのGABA遊離機能障害に起因することが示唆された。

4.4 蛍光二重染色法を用いた側坐核SV2Aの発現解析

蛍光二重染色法を用いて、側坐核におけるSV2Aの発現様式を細胞レベルで検討した結果、SV2Aはドパミン神経マーカーのTHとは共染色されず、GABA神経マーカーのGAD67と共染色された。このことから、SV2Aがドパミン神経終末には存在せず、側坐核GABA介在神経においてGABA遊離の調節することにより、ドパミン神経活動を制御していることが確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Iha Higor Alves, Kunisawa Naofumi, Shimizu Saki, Onishi Misaki, Nomura Yuji, Matsubara Nami, Iwai Chihiro, Ogawa Mizuki, Hashimura Mai, Sato Kazuaki, Kato Masaki, Ohno Yukihiro	4. 巻 35
2. 論文標題 Mechanism Underlying Organophosphate Paraoxon-Induced Kinetic Tremor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurotoxicity Research	6. 最初と最後の頁 575 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-019-0007-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kinboshi Masato, Shimizu Saki, Mashimo Tomoji, Serikawa Tadao, Ito Hidefumi, Ikeda Akio, Takahashi Ryosuke, Ohno Yukihiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Down-Regulation of Astrocytic Kir4.1 Channels during the Audiogenic Epileptogenesis in Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (Lgi1) Mutant Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20051013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohno Yukihiro, Kunisawa Naofumi, Shimizu Saki	4. 巻 10
2. 論文標題 Antipsychotic Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): Management of Extrapyramidal Side Effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.01045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 M. Kinboshi, S. Shimizu, T. Mashimo, T. Serikawa, H. Ito, A. Ikeda, R. Takahashi, Y. Ohno	4. 巻 20
2. 論文標題 Down-regulation of astrocytic Kir4.1 channels during the audiogenic epileptogenesis in Leucine-rich glioma-inactivated 1 (Lgi1)-mutant rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20051013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. A. Iha, N. Kunisawa, S. Shimizu, M. Onishi, Y. Nomura, N. Matsubara, C. Iwai, M. Ogawa, M. Hashimura, K. Sato, M. Kato, Y. Ohno	4. 巻 35
2. 論文標題 Mechanism underlying organophosphate paraoxon-induced kinetic tremor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurotox. Res.	6. 最初と最後の頁 575-583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-019-0007-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Ohno, N. Kunisawa, S. Shimizu	4. 巻 10
2. 論文標題 Antipsychotic Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD): Management of Extrapyrmidal Side Effects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 Article 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.01045.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Ohno	4. 巻 13
2. 論文標題 Astrocytic Kir4.1 potassium channels as a novel therapeutic target for epilepsy and mood disorders.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 651-652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.230355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 N. Kunisawa, S. Shimizu, M. Kato, H. A. Iha, C. Iwai, M. Hashimura, M. Ogawa, S. Kawaji, K. Kawakita, K. Abe, Y. Ohno	4. 巻 137
2. 論文標題 Pharmacological characterization of nicotine-induced tremor: Responses to anti-tremor and anti-epileptic agents.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 162-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Mukai, M. Kinboshi, Y. Nagao, S. Shimizu, A. Ono, Y. Sakagami, A. Okuda, M. Fujimoto, H. Ito, A. Ikeda, Y. Ohno	4. 巻 9
2. 論文標題 Antiepileptic drugs elevate astrocytic Kir4.1 expression in the rat limbic region.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2018.00845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Ohno, M. Kinboshi, S. Shimizu	4. 巻 19
2. 論文標題 Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 as a novel modulator of BDNF expression in astrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113313.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 徳留健太郎、清水佐紀、芹川忠夫、大野行弘	4. 巻 152
2. 論文標題 新たなてんかん治療標的分子Synaptic vesicle protein 2A (SV2A) の機能解析.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 275-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.152.275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohno Yukihiro, Tokudome Kentaro	4. 巻 16
2. 論文標題 Therapeutic Role of Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A (SV2A) in Modulating Epileptogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 CNS & Neurological Disorders - Drug Targets	6. 最初と最後の頁 463 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871527316666170404115027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinboshi Masato, Mukai Takahiro, Nagao Yuki, Matsuba Yusuke, Tsuji Yoshimi, Tanaka Shiho, Tokudome Kentaro, Shimizu Saki, Ito Hidefumi, Ikeda Akio, Inanobe Atsushi, Kurachi Yoshihisa, Inoue Seiji, Ohno Yukihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibition of Inwardly Rectifying Potassium (Kir) 4.1 Channels Facilitates Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Expression in Astrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnmol.2017.00408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kunisawa Naofumi, Iha Higor A., Nomura Yuji, Onishi Misaki, Matsubara Nami, Shimizu Saki, Ohno Yukihiko	4. 巻 134
2. 論文標題 Serotonergic modulation of nicotine-induced kinetic tremor in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 131 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.06.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Yukihiko Ohno, Chihiro Iwai, Higor Alves Iha, Naofumi Kunisawa, Saki Shimizu, Masaki Kato, Mizuki Ogawa, Mai Hashimura
2. 発表標題 Mechanism of organophosphate paraoxon-induced kinetic tremor in mice
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiko Ohno, Saki Shimizu
2. 発表標題 Mechanisms underlying the pathogenesis and treatment of neurological disorders: Extrapyramidal motor disorders
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 日本薬理学会・日本毒性学会共催シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野行弘
2. 発表標題 てんかんと精神機能調節におけるSV2A
3. 学会等名 第3回 Kinki Epilepsy Summit (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higor Alves Iha, Naofumi Kunisawa, Masaki Kato, Saki Shimizu, Misaki Onishi, Yuji Nomura, Nami Matsubara, Chihiro Iwai, Mizuki Ogawa, Aoi Iwamoto, Rina Machida, Kazuaki Sato, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Inferior olive is a causative site of the organophosphate paraoxon-induced kinetic tremor
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kinboshi, Kazuaki Sato, Saki Shimizu, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Glutamate and GABA release in audiogenic seizure-susceptible, Lgi1 mutant rats
3. 学会等名 第60回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno, Kentaro Tokudome, Ayako Ikari, Yumiko Iguchi, Takafumi Sugahara, Naofumi Kunisawa, Masaki Kato, Tadao Serikawa, Saki Shimizu
2. 発表標題 Dysfunction of Sv2A elicits dopaminergic hyperactivity via interacting accumbal GABAergic neurons in rats
3. 学会等名 The 2019 International society of neurochemistry (ISN)-American society of neurochemistry (ASN) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kinboshi, Kazuaki Sato, Saki Shimizu, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Evaluation of glutamate and GABA release in Lgi1 mutant rats susceptible to audiogenic seizures.
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野行弘
2. 発表標題 抗てんかん薬の薬理作用 - 第1世代薬から次世代薬の探索に向けて -
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤将貴、國澤直史、清水佐紀、石倉惟加、平田捺稀、安永美月、大野行弘
2. 発表標題 ニコチン誘発振戦の薬理特性評価とドパミン神経系による発現調節
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno, Chihiro Iwai, Higor Alves Iha, Naofumi Kunisawa, Saki Shimizu, Masaki Kato, Mizuki Ogawa, Mai Hashimura
2. 発表標題 Mechanism of organophosphate paraoxon-induced kinetic tremor in mice
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno, Saki Shimizu
2. 発表標題 Mechanisms underlying the pathogenesis and treatment of neurological disorders: Extrapyramidal motor disorders
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（日本薬理学会・日本毒性学会共催シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大野行弘
2. 発表標題 てんかんと精神機能調節におけるSV2Aの役割
3. 学会等名 第3回Kinki Epilepsy Summit（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higor Alves Iha, Naofumi Kunisawa, Masaki Kato, Saki Shimizu, Misaki Onishi, Yuji Nomura, Nami Matsubara, Chihiro Iwai, Mizuki Ogawa, Aoi Iwamoto, Rina Machida, Kazuaki Sato, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Inferior olive is a causative site of the organophosphate paraoxon-induced kinetic tremor
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kinboshi, Kazuaki Sato, Saki Shimizu, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Glutamate and GABA release in audiogenic seizure-susceptible, Lgi1 mutant rats
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno, Kentaro Tokudome, Ayako Ikari, Yumiko Iguchi, Takafumi Sugahara, Naofumi Kunisawa, Masaki Kato, Tadao Serikawa, Saki Shimizu
2. 発表標題 Dysfunction of Sv2A elicits dopaminergic hyperactivity via interacting accumbal GABAergic neurons in rats
3. 学会等名 The 2019 International society of neurochemistry (ISN)-American society of neurochemistry (ASN) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kinboshi, Kazuaki Sato, Saki Shimizu, Tadao Serikawa, Hidefumi Ito, Akio Ikeda, Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Evaluation of glutamate and GABA release in Lgi1 mutant rats susceptible to audiogenic seizures
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Pharmacological actions of antiepileptic drugs: From first generation to future generation drugs
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会(シンポジウム)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水佐紀、徳留健太郎、大西奏子、嶋田梓、田中敏博、芹川忠夫、大野行弘
2. 発表標題 幼弱期隔離飼育ストレスによる社会性行動へ及ぼすシナプス小胞蛋白質SV2Aの影響
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Saki Shimizu, Kentaro Tokudome, Ayako Ikari, Yumiko Iguchi, Takafumi Sugahara, Tadao Serikawa, Yukihiro Ohno
2. 発表標題	Synaptic vesicle protein 2A (SV2A) regulates the susceptibility to methamphetamine-induced hyperactivity in rats
3. 学会等名	The International College of Neuropsychopharmacology 2018 (CINP2018) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Saki Shimizu, Kentaro Tokudome, Ayako Ikari, Yumiko Iguchi, Takafumi Sugahara, Tadao Serikawa, Yukihiro Ohno
2. 発表標題	Susceptibility to methamphetamine-induced hyperactivity in synaptic vesicle protein 2A (SV2A)-mutant rats
3. 学会等名	第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Kentaro Tokudome, Saki Shimizu, Kanako Ohnishi, Azusa Shimada, Toshihiro Tanaka, Tadao Serikawa, Yukihiro Ohno
2. 発表標題	Susceptibility to juvenile isolation stress-induced aggressive behaviors in synaptic vesicle protein 2A (SV2A)-mutant rats
3. 学会等名	第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	大野行弘
2. 発表標題	発作原性、ニューロン、グリア
3. 学会等名	第52回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム(グルタミン酸とAMPA受容体～基礎と臨床のtranslatability～)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Yukihiro Ohno
2. 発表標題 Role of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in modulating epileptogenesis.
3. 学会等名 5th Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西奏子、嶋田 梓、田中敏博、徳留健太郎、清水佐紀、芹川忠夫、大野行弘
2. 発表標題 シナプス小胞蛋白質SV2A変異ラットにおける幼若期隔離飼育ストレス誘発行動の発現変化
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中敏博、大西奏子、嶋田 梓、徳留健太郎、清水佐紀、芹川忠夫、大野行弘
2. 発表標題 シナプス小胞蛋白質SV2Aの機能低下は幼若期隔離飼育ストレスによる情動障害を悪化させる
3. 学会等名 第67回日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 徳留健太郎、大西奏子、嶋田 梓、田中敏博、清水佐紀、芹川忠夫、大野行弘
2. 発表標題 若年期隔離ストレス負荷による社会性行動変化に対するシナプス小胞蛋白質SV2A遺伝子変異の影響
3. 学会等名 第132回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水佐紀、徳留健太郎、大西奏子、嶋田 梓、田中敏博、芹川忠夫、大野行弘
2. 発表標題 幼弱期隔離飼育ストレスによる社会性行動へ及ぼすシナプス小胞蛋白質SV2Aの影響
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yukihiro Ohno	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 430
3. 書名 Serotonin receptors as the therapeutic target for central nervous system disorders. In "Serotonin: The Mediator That Spans Evolution" edited by P.M. Pilowsky	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪薬科大学 薬品作用解析学研究室 http://www.oups.ac.jp/kenkyu/kenkyuushi tu/yakuhinsayou.html Researchmap https://researchmap.jp/read0156131/
--

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----