

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461727

研究課題名(和文) 抗精神病薬の作用機序を探る；Kv3チャンネルファミリーの発現調節

研究課題名(英文) Searching for mechanism of antipsychotic action; modulation of Kv3 channel family

研究代表者

柳 雅也 (YANAGI, Masaya)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10418775

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)：当該研究により、定型抗精神病薬であるハロペリドールと非定型抗精神病薬であるリスペリドンでは、前頭葉におけるKv3.1およびKv3.2の発現量に異なった影響をもたらすことが判明した。すなわち、Kv3.1タンパクはハロペリドール、リスペリドンの長期投与を受けたラットの前頭葉においてともに発現量の増加をもたらすが、Kv3.2タンパクは同部位においてハロペリドールの投与によって増加する一方、リスペリドンの投与では減少を生じる。また、小脳においてもKv3.2タンパクは同様に変化したが、海馬や視床、線条体においては変化をみとめなかった。以上の結果を精神神経学会学術総会にて報告した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that haloperidol, a typical APD and risperidone, an atypical APD differentially modulated cortical Kv3.1 and Kv3.2 channels. While both haloperidol and risperidone significantly increased Kv3.1 protein levels in rat prefrontal cortex, Kv3.2 protein levels showed an increase and a decrease in the same region by haloperidol and risperidone, respectively. A similar pattern of Kv3.2 change was found in cerebellum, however, no significant changes were found in Kv3.2 protein levels in hippocampus, thalamus and striatum. These result were reported in Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology.

研究分野：精神神経科学分野

キーワード：抗精神病薬 統合失調症 Kv3ファミリー Kv3.1 Kv3.2 GAD65 GAD67 前頭葉

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の有力な病態仮説として、一部の GABA ニューロンに異常がみられるとする仮説がある⁽¹⁾。GABA ニューロンはその機能上の特徴と特異的なカルシウム含有タンパクの発現から主に 4 つのサブタイプに分けられ、そのうち、fast-spiking ニューロンと呼ばれ、パルプアルブミンをマーカーとする GABA ニューロン群の異常が、統合失調症で繰り返し報告されている。fast-spiking ニューロンとは高頻度発火を特徴とするニューロンであり、前頭葉では GABA ニューンのおよそ 25~50%を占めると報告されている。この fast-spiking ニューロンが高頻度発火をなしえるためには、Kv3 と呼ばれるカリウムチャンネルの発現が必須とされる⁽²⁾。これまでに申請者らは死後脳を用いた研究により Kv3 ファミリーの一員である Kv3.1 が統合失調症の前頭葉で減少していることを見出し、報告した⁽³⁾。また、Kv3.1 の減少は抗精神病薬を服用していない統合失調症患者群に限られており、抗精神病薬を服用中の患者群では変化をみとめなかった。これらの所見と一致し、抗精神病薬を服用させたラットのの前頭葉では Kv3.1 の増加をみとめた。つまり、統合失調症では Kv3.1 が減少しており、抗精神病薬の服用によってその異常が改善されるといえる。この報告は他の雑誌でも取り上げられた (*LeadDiscovery's DailyUpdates - Tracking breaking research; drug development news & new trials*)。

これらの結果は、抗精神病薬の作用が Kv3.1 の発現調節を介する可能性を強く示唆するが、その発現調節が Kv3.1 にどの程度特異的であるかは不明である。本研究では Kv3 ファミリー全体について抗精神病薬のおよぼす影響を検討した。

2. 研究の目的

統合失調症の病態に直接作用する新規抗精神病薬の開発に向け、その土台となる知見を電位依存性カリウムチャンネルのひとつである Kv3.1 およびそのファミリーを中心に集積する。研究代表者らはこれまでの研究で、抗精神病薬により統合失調症前頭葉にみられる Kv3.1 の減少が改善されることを見出したが、今後さらに抗精神病薬が特異的に Kv3.1 に作用しているかを調べるためには、Kv3 チャンネル全体に対する抗精神病薬の影響を検討する必要がある。そこで本研究では、抗精神病薬を慢性投与したラットの脳各部位において Kv3 チャンネルファミリーがどのような発現量変化を示すかを網羅的に調べ、抗精神病薬の作用点を特定する。

3. 研究の方法

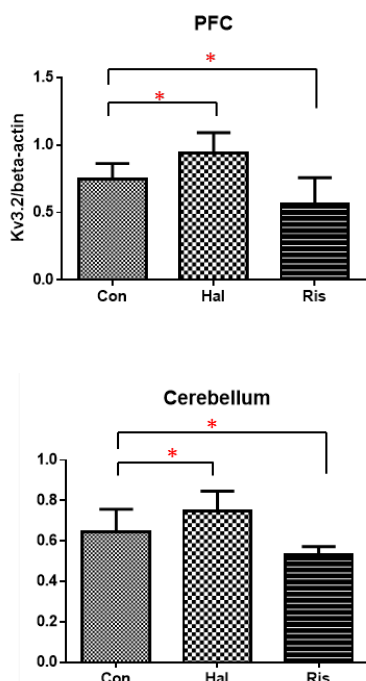
抗精神病薬(ハロペリドールとリスペリドン)の長期投与を受けたラットから脳を抽出し、前頭葉、海馬、視床、線条体、小脳に分けたのち、ウェスタンブロッティング用サンプルに調整し、Kv3 ファミリーの各種抗体を用いてタンパク定量をおこなう。結果、ウェスタンブロッティングによって得られたデータを解析し、各種抗精神病薬がどのような Kv3 ファミリーの発現量変化を与えるかを検討する。また、Kv3.1 と Kv3.2 は大脳皮質において特異的に fast-spiking GABA ニューロンに発現していることから、GABA 神経伝達のマーカーである GAD65, GAD67 のタンパク定量もおこない、Kv3.1 や Kv3.2 のデータと比較検討する。

4. 研究成果

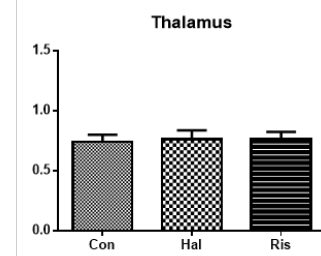
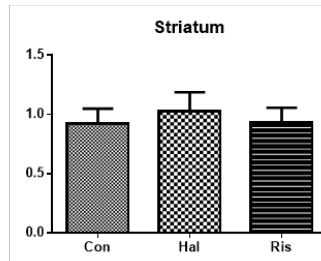
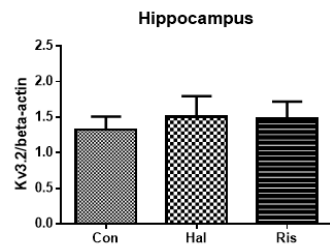
定型抗精神病薬であるハロペリドールと非定型抗精神病薬であるリスペリドンでは、前頭葉における Kv3.1 および Kv3.2 の発現量に異なった影響をもたらすことが判明した。すなわち、Kv3.1 タンパクはハロペリドール、リスペリドンの長期投与を受けたラットの前頭葉においてともに発現量の増加をもた

らす一方⁽³⁾、Kv3.2 タンパクは同部位においてハロペリドールの投与によって増加するが、リスペリドンの投与では減少を生じる。また、小脳においても Kv3.2 タンパクは同様に变化した。しかし、海馬や視床、線条体においては変化をみとめなかった。GABA 神経伝達のマーカーである GAD65 と GAD67 はいずれの抗精神病薬でも有意な変化をみとめなかったが、GAD65 のタンパク発現量は Kv3.2 との間に有意な相関をみとめた。これらのことより、Kv3.2 は前頭葉において GABA 神経伝達に関わっており、定型および非定型抗精神病薬が共通してもたらず抗精神病作用よりもむしろ、両薬剤の臨床薬理学効果の差異に関与していることが考えられた。

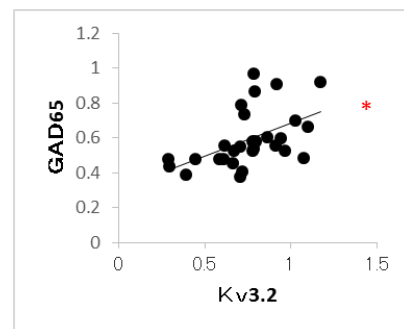
- (1) 皮質領域である前頭葉、小脳においては、Kv3.2 はハロペリドール投与により増加する一方、リスペリドン投与によっては減少した。



- (2) 皮質下領域である海馬、視床、線条体においては、Kv3.2 は抗精神病薬投与による有意な変化をみとめなかった。



- (3) GAD65 と GAD67 は前頭葉において、抗精神病薬投与による有意な変化をみとめなかったが、GAD65 のタンパク発現量は Kv3.2 との間に有意な相関を示した。



引用文献

- (1) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 6(4):312-24. 2005.
- (2) Rudy B, McBain CJ. Kv3 channels: voltage-gated K⁺ channels designed for

high-frequency repetitive firing.
Trends Neurosci. 24(9):517-26. 2001.
(3) Yanagi M, Joho RH, Southcott SA,
Shukla AA, Ghose S, Tamminga CA.
Kv3.1-containing K_v channels are
reduced in untreated schizophrenia and
normalized with antipsychotic drugs.
Mol Psychiatry. 19(5):573-9. 2014.

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)

Stan AD, Ghose S, Zhao C, Hulsey K,
Mihalakos P, Yanagi M, Morris SU,
Bartko JJ, Choi C, Tamminga CA.
Magnetic resonance spectroscopy and
tissue protein concentrations
together suggest lower glutamate
signaling in dentate gyrus in
schizophrenia. Mol Psychiatry. 査読
有 20(4):433-9. 2015.

[学会発表](計1件)

柳雅也、定型および非定型抗精神病薬に
よる Kv3.2 カリウムイオンチャネルの発
現調節、第 112 回日本精神神経学会学術
総会 2016 年 6 月 3 日、幕張メッセ、(千
葉県千葉市)

[図書](計0件)

[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

柳 雅也 (YANAGI, Masaya)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：10418775

(2)研究分担者

白川 治 (SHIRAKAWA, Osamu)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：40243307

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

Carol A. Tamminga (TAMMINGA CA)
University of Texas Southwestern
Medical Center・Professor