

令和元年5月20日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04892

研究課題名(和文) 中枢神経系機能性疾患における三者間シナプス伝達機能障害仮説の構築

研究課題名(英文) Mechanisms of tripartite synaptic transmission

研究代表者

岡田 元宏 (Okada, Motohiro)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10281916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経系機能性疾患の病態生理にモノアミン及びアミノ酸伝達機構が関与しているが、これら神経伝達だけでは十分に理解できない病態が、中枢神経系機能性疾患に存在する。本研究は、アストロサイトを加えた三者間シナプス伝達モデルを構築し、てんかん、統合失調症、認知症、注意欠陥多動性障害の病態生理に、三者間シナプス伝達が関与していることを明らかにした。アストロサイトのアミノ酸交換輸送系、代謝型グルタミン酸受容体機能が中枢神経系機能性疾患の病態生理に深く関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症、注意欠陥多動性障害、認知症、てんかんの病態生理に、従来、明らかにされてきた神経伝達機能だけではなく、新たにアストロサイトが非電気的な情報伝達を担っていることを明らかにした。この神経とアストロサイトによる三者間情報伝達の機能補正は、新たな治療法の開発に寄与する。加えて、視床皮質路における三者間情報伝達の認知機能における重要性も同定した。

研究成果の概要(英文)：To explore the novel pathogenesis and pathophysiology of epilepsy, schizophrenia, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and dementia, the present study determined the functional abnormalities of tripartite synaptic transmission using in vivo microdialysis and primary cultured astrocytes. The results of this study suggest that the enhancement of astroglial glutamate/cystine antiporter and metabotropic glutamate receptor contribute to the pathophysiology of epilepsy, schizophrenia, ADHD and dementia.

研究分野：精神神経科学

キーワード：アストロサイト 三者間伝達 統合失調症 てんかん 認知症 ADHD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 中枢神経系機能性疾患の病態生理として、気分障害・統合失調症・注意欠陥多動性障害はモノアミン伝達機構、てんかん・認知症はアミノ酸伝達機構の調整薬が症状改善に貢献してきたが、治療抵抗性亜群の存在は、従来の病態生理仮説に加え新たな病態生理仮説の構築の必要性を示すものであった。

(2) 近年、神経変性疾患だけではなく、中枢神経系機能性疾患の病態に免疫反応が関与している可能性が指摘されていた。従来の免疫系疾患の診断基準と比較しサブクリニカルなレベルの免疫反応の変異が長期に持続した結果、機能性疾患発症に寄与している可能性も示唆されており、新たな中枢神経系機能性疾患モデルによる病態の解析の必要性に迫られていた。

2. 研究の目的

(1) イオンチャネル内蔵型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体と AMPA 受容体) の機能低下が、中枢神経系機能性疾患の病態に関与している可能性が指摘されてきたが病態への影響が、気分障害・統合失調症・注意欠陥多動性障害、てんかん・認知症により異なることから、病態解明を NMDA 受容体を標的とした場合、得られた知見を如何に解釈するのかが明確に決定できなかった。このため、NMDA 受容体と AMPA 受容体の神経認知制御回路に対する効果を検討した。

(2) アストロサイトが神経伝達に参画する三者間情報伝達仮説に従い、アストロサイト情報伝達機能をスクリーニングし、認知機能制御回路における影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) In vivo microdialysis: 認知機能を司る制御中枢である内側前頭前野 (mPFC)、眼窩前頭野 (OFC)、また、認知機能のハブ機能を司る内背側視床核 (MDTN)、視床網様核 (RTN)、知覚探査制御機構の中核認知機能を司る制御中枢である青斑核 (LC) にプローブを挿入し、微小透析装置を用いてシナプス間隙内に遊離された化学情報伝達物質を回収し、超高速液体クロマトグラフィーで分離し、FRET, ECD, 質量分析装置で定量した。

(2) 幼若ラット初代培養アストロサイト: 生後 24 時間以内の幼若ラットの皮質を摘出し、定法に従い純系培養を行う。炎症性サイトカインとアストロサイト発現標的分子の阻害薬を慢性投与し、グリア伝達機能変化を定量する。

4. 研究成果

(1) 前頭葉伝達制御系の同定 (皮質内)

前頭葉のドパミン、セロトニン、ノルエピネフリンは独自の神経核から前頭葉の深部へに投射しているが、このシナプス前終末部は、NMDA 受容体により作動される抑制性 GABA により制御されていた。この NMDA 受容体への投射は、皮質内グルタミン酸投射であった。

(2) 前頭葉伝達制御系の同定 (視床皮質路)

前頭葉の青斑核 (LC) はノルエピネフリン選択的投射を皮質深部に投射する神経核と、ノルエピネフリンとドパミンを皮質表層に遊離する混合投射路で構成されていた。混合投射路のシナプス前終末は GABA 受容体ではなく、AMPA 受容体により制御されていたが、この AMPA 受容体は視床からのグルタミン酸投射により制御されていた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 31 件) 全て査読あり

1. [Okada M](#), Fukuyama K, Kawano Y, Shiroyama T, Suzuki D, [Ueda Y](#). Effects of acute and sub-chronic administrations of guanfacine on catecholaminergic transmissions in the orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology*. 2019.
2. [Okada M](#), Fukuyama K, Kawano Y, Shiroyama T, [Ueda Y](#). Memantine protects thalamocortical hyper-glutamatergic transmission induced by NMDA receptor antagonism via activation of system xc⁺. *Pharmacology research & perspectives*. 2019; 7(1): e00457.
3. Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Onishi M, Nomura Y, Matsubara N, [Ohno Y](#). Mechanism Underlying Organophosphate Paraoxon-Induced Kinetic Tremor. *Neurotoxicity research*. 2019; 35(3): 575-583.
4. Fukuyama K, Hasegawa T, [Okada M](#). Cystine/Glutamate Antiporter and Aripiprazole Compensate NMDA Antagonist-Induced Dysfunction of Thalamocortical L-Glutamatergic Transmission. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(11).
5. Tamura Y, Urawa A, Watanabe S, Hasegawa T, Ogura T, Nishikawa K, [Okada M](#). Mood Status and Quality of Life in Kidney Recipients After Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2018; 50(8): 2521-2525.

6. Fukuyama K, Okada M. Effects of levetiracetam on astroglial release of kynurenine-pathway metabolites. *British journal of pharmacology*. 2018; 175(22): 4253-4265.
7. Motomura E, Inui K, Nishihara M, Tanahashi M, Kakigi R, Okada M. Prepulse Inhibition of the Auditory Off-Response: A Magnetoencephalographic Study. *Clinical EEG and neuroscience*. 2018; 49(3): 152-158.
8. Mizuno S, Takeuchi S, Kishiwada M, Mizutani N, Matsuda M, Sekoguchi N, Okada M. Incidence and Risk Factors of Postoperative Delirium following Pancreatic Surgery: Does the Administration of TJ-54 Reduce the Incidence of Delirium. *Digestive surgery*. 2018; 35(1): 1-10.
9. Ohno Y, Kinboshi M, Shimizu S. Inwardly Rectifying Potassium Channel Kir4.1 as a Novel Modulator of BDNF Expression in Astrocytes. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(11).
10. Mukai T, Kinboshi M, Nagao Y, Shimizu S, Ono A, Sakagami Y, Ohno Y. Antiepileptic Drugs Elevate Astrocytic Kir4.1 Expression in the Rat Limbic Region. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9: 845.
11. Kunisawa N, Shimizu S, Kato M, Iha HA, Iwai C, Hashimura M, Ohno Y. Pharmacological characterization of nicotine-induced tremor: Responses to anti-tremor and anti-epileptic agents. *Journal of pharmacological sciences*. 2018; 137(2): 162-169.
12. Ohno Y. Astrocytic Kir4.1 potassium channels as a novel therapeutic target for epilepsy and mood disorders. *Neural regeneration research*. 2018; 13(4): 651-652.
13. Kinboshi M, Mukai T, Nagao Y, Matsuba Y, Tsuji Y, Tanaka S, Ohno Y. Inhibition of Inwardly Rectifying Potassium (Kir) 4.1 Channels Facilitates Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Expression in Astrocytes. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017; 10: 408.
14. Kuramoto T, Voigt B, Nakanishi S, Kitada K, Nakamura T, Wakamatsu K, Ohno Y. Identification of Candidate Genes for Generalized Tonic-Clonic Seizures in Noda Epileptic Rat. *Behavior genetics*. 2017; 47(6): 609-619.
15. Kuramoto T, Yokoe M, Kunisawa N, Ohashi K, Miyake T, Higuchi Y, Ohno Y. Tremor dominant Kyoto (Trdk) rats carry a missense mutation in the gene encoding the SK2 subunit of small-conductance Ca(2+)-activated K(+) channel. *Brain research*. 2017; 1676: 38-45.
16. Shimizu S, Sogabe S, Yanagisako R, Inada A, Yamanaka M, Iha HA, Ohno Y. Glycine-Binding Site Stimulants of NMDA Receptors Alleviate Extrapyramidal Motor Disorders by Activating the Nigrostriatal Dopaminergic Pathway. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(7).
17. Kunisawa N, Iha HA, Nomura Y, Onishi M, Matsubara N, Shimizu S, Ohno Y. Serotonergic modulation of nicotine-induced kinetic tremor in mice. *Journal of pharmacological sciences*. 2017; 134(2): 131-138.
18. Ohno Y, Tokudome K. Therapeutic Role of Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A (SV2A) in Modulating Epileptogenesis. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2017; 16(4): 463-471.
19. Iha HA, Kunisawa N, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, Ohno Y. Nicotine Elicits Convulsive Seizures by Activating Amygdalar Neurons. *Frontiers in pharmacology*. 2017; 8: 57.
20. Nishikawa K, Hasegawa T, Usami A, Urawa A, Watanabe S, Mizuno S, Okada M. Pre-operative Assessment of Psychological Characteristics and Mood States in Living Donor Kidney and Liver Transplantation. *Transplantation proceedings*. 2016; 48(4): 1018-1021.
21. Tanahashi M, Motomura E, Inui K, Ohoyama K, Tanii H, Konishi Y, Okada M. Auditory change-related cerebral responses and personality traits. *Neuroscience research*. 2016; 103: 34-39.
22. Kunisawa N, Iha HA, Shimizu S, Tokudome K, Mukai T, Kinboshi M, Ohno Y. Nicotine evokes kinetic tremor by activating the inferior olive via alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Behavioural brain research*. 2016; 314: 173-180.
23. Tokudome K, Okumura T, Terada R, Shimizu S, Kunisawa N, Mashimo T, Ohno Y. A Missense Mutation of the Gene Encoding Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A (SV2A) Confers Seizure Susceptibility by Disrupting Amygdalar Synaptic GABA Release. *Frontiers in pharmacology*. 2016; 7: 210.
24. Tokudome K, Okumura T, Shimizu S, Mashimo T, Takizawa A, Serikawa T, Ohno Y. Synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) regulates kindling epileptogenesis via GABAergic neurotransmission. *Scientific reports*. 2016; 6: 27420.
25. Yokoyama C, Kaiya H, Kumano H, Kinou M, Umekage T, Yasuda S, Okada M. Dysfunction of ventrolateral prefrontal cortex underlying social anxiety disorder: A multi-channel NIRS study. *NeuroImage Clinical*. 2015; 8: 455-461.
26. Shiba Y, Mori F, Yamada J, Migita K, Nikaido Y, Wakabayashi K, Okada M. Spontaneous epileptic seizures in transgenic rats harboring a human ADNFLE missense mutation in the beta2-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuroscience research*. 2015; 100: 46-54.
27. Ohno Y, Shimizu S, Tokudome K, Kunisawa N, Sasa M. New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*. 2015; 134: 104-121.
28. Tatara A, Shimizu S, Masui A, Tamura M, Minamimoto S, Mizuguchi Y, Ohno Y. Atypical antipsychotic properties of AD-6048, a primary metabolite of blonanserin. *Pharmacology*,

- biochemistry, and behavior. 2015; 138: 14-19.
29. Ohno Y, Shimizu S, Tatara A, Imaoku T, Ishii T, Sasa M, et al. Hcn1 is a tremorgenic genetic component in a rat model of essential tremor. PloS one. 2015; 10(5): e0123529.
30. Shimizu S, Mizuguchi Y, Sobue A, Fujiwara M, Morimoto T, Ohno Y. Interaction between anti-Alzheimer and antipsychotic drugs in modulating extrapyramidal motor disorders in mice. Journal of pharmacological sciences. 2015; 127(4): 439-445.
31. Serikawa T, Mashimo T, Kuramoro T, Voigt B, Ohno Y, Sasa M. Advances on genetic rat models of epilepsy. Experimental animals. 2015; 64(1): 1-7.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 新規抗てんかん薬:薬理作用と実臨床 新しい抗てんかん薬の作用機序
岡田 元宏
日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム(2018)
2. てんかん発作における炎症性サイトカインの役割
岡田元宏, 福山孝治
日本てんかん学会 (2018)
3. 基礎と臨床の包括的研究の重要性
前原健寿, 橋本聡華, 清水一秀, 稲次基希, 池田昭夫, 柿田明美, 井上有史, 渡辺裕貴, 岩崎真樹, 白水洋史, 福田敦夫, 小泉修一, 岡田元宏, 大野行弘
日本てんかん学会 (2017)
4. CysLT1/CysLT2 受容体デュアル拮抗剤の抗けいれん作用について
植田勇人, 岡田元宏
日本てんかん学会 (2017)
5. グリアとてんかん:アストロサイト Kir4.1 チャンネルの病態解析を中心に
大野行弘, 福田敦夫, 岡田元宏, 小泉修一
日本てんかん学会 (2017)
6. 抗けいれん薬と抗てんかん薬としての作用機序
岡田元宏
日本てんかん学会 (2017)
7. ロイコトリエン受容体拮抗剤の抗けいれん作用について
植田勇人, 小島俊男, 岡田元宏
日本てんかん学会 (2016)
8. 抗てんかん薬の神経薬理
岡田元宏
日本てんかん学会 (2015)
9. ロイコトリエン受容体拮抗作用と抗けいれん効果
植田勇人, 岡田元宏
日本てんかん学会 (2015)
10. サイトカインと情報伝達
岡田元宏
日本てんかん学会 (2015)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名： 大野 行弘
ローマ字氏名： (Ohno, Hiroyuki)
所属研究機関名：大阪薬科大学
部局名：薬学部
職名：教授
研究者番号（8桁）： 00432534

(2)研究分担者

研究分担者氏名： 植田 勇人
ローマ字氏名： (Ueda, Yuto)
所属研究機関名：三重大学
部局名：医学系研究科
職名：客員教授
研究者番号（8桁）： 70244192

(3)研究分担者

研究分担者氏名： 杉浦 嘉泰
ローマ字氏名： (Sugiura, Yoshihiro)
所属研究機関名：福島県立医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）： 00315665

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。