

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08090

研究課題名(和文) プレシナプス制御機構に着目した精神疾患の病態解明と臨床応用への展望

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of psychiatric disorders focused on presynaptic regulation mechanism

研究代表者

宮本 嘉明 (Miyamoto, Yoshiaki)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：20449101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、我が国では、精神疾患の患者が急増している。そこで、本研究では、その治療開発のために、全ゲノム関連解析にて複数の精神疾患への関与が示唆されているプレシナプスタンパク質 Piccoloに着目し、精神疾患の病因・病態の解明を試みた。

前頭前皮質Piccoloノックダウンマウスを用いた個体、細胞および分子レベルにおけるPiccoloの神経機能解析によって、双極性障害もしくは統合失調症では、前頭前皮質からの神経ネットワーク不全により情動障害、認知機能障害およびストレス脆弱性が誘発されていることが示唆された。さらに、本マウスが、妥当性の高い新たな精神疾患モデル動物として有用であることも示唆された。

研究成果の概要(英文)： In recent years, patients with psychiatric disorders have been increasing rapidly in Japan. In the present study, we therefore tried to elucidate the etiology and pathophysiology of psychiatric disorder by focusing on the presynaptic protein Piccolo, which has been suggested to be involved in multiple psychiatric disorders in genome-wide association study, in order to develop its therapeutic method.

Neuronal function analysis at the individual, cell and molecular level in the prefrontal cortex Piccolo knockdown mice revealed similar phenotypes to patients with bipolar disorder or schizophrenia. Accordingly, neuronal network impairments from the prefrontal cortex caused emotional disturbance, cognitive dysfunction and stress vulnerability in bipolar disorder or schizophrenia. Furthermore, it was suggested that the genetic manipulation mice are useful as a new psychiatric animal model with high validity.

研究分野：神経精神薬理学

キーワード：精神疾患 プレシナプスタンパク質

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では、精神疾患の患者が急増している。精神疾患は、情動性異常、意思疎通障害および知能障害を伴う疾病であり、本邦では、若年から中高年での発症頻度が高いため経済的・産業的な損失も大きい。さらに、最近では精神疾患患者による刑事事件も頻発し、生活環境の安全性にも影響を与え始めている。これらのことから、精神疾患の治療が、患者やその家族および社会から求められている。しかしながら、多くの精神疾患の病因・病態メカニズムには未だ不明な点があり、有効な治療法開発の障害となっている。

2. 研究の目的

近年、我々の研究グループでは、覚醒剤の連続投与により作製した精神病モデル動物の脳内において著しく発現量が変動する遺伝子を探索し、タンパク質 Piccolo をコードする遺伝子 PCL0 を見出した。Piccolo は、プレシナプス活性領域に局在しており、多くの機能性ドメインから構成される巨大な細胞質タンパク質である。プレシナプス活性領域は、シナプス小胞による神経伝達物質のエクソサイトーシスおよびエンドサイトーシスを調節する領域であるため、Piccolo はプレシナプスでの神経伝達制御機構に重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、これまでに中枢神経系における Piccolo の詳細な機能や役割については、ほとんど検討がなされていない。

一方、最近の大規模な全ゲノム関連解析では、PCL0 一塩基多型 (SNP) が双極性障害およびうつ病に関与しているという報告がなされている。前者の双極性障害では、PCL0 intron 24 における SNP (rs13438494; c.15289-683A>C) の C アレルが危険因子とされ (Choi et al., 2011)、C アレル双極性障害患者の前頭前皮質では、PCL0 mRNA の発現量が低下していた (Kleinman, 2011)。後者のうつ病では、PCL0 exon 19 での SNP (rs2522833; c.14440T>G) によるアミノ酸変異 (Ser4814Ala) が危険因子とされた (Sullivan et al. Mol Psychiatry. 14: 359, 2009)。そして、統合失調症患者の死後脳解析では、扁桃体での PCL0 mRNA 発現量が上昇していたが、この現象は、抗精神病薬による薬物治療の二次的变化ではないかと推測されている (Weidenhofer et al., 2009)。つまり、Piccolo の発現や機能変化は、精神疾患と関連しており、精神疾患発症の主要な危険因子のひとつであると考えられる。

そこで、本研究では、精神疾患に関連することが示唆されているプレシナプス・タンパク質 Piccolo に着目し、その中枢神経系における機能的役割を明らかにするとともに、精神疾患の病因・病態メカニズムの解明を目的とする。そして、そのメカニズムを踏まえた新しい治療薬の開発へと繋げていく。

3. 研究の方法

(1) アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの作製および脳内注入

PCL0 miRNA 配列を組み込んだ pAAV-miPCL0、pAAV-Rep/Cap および pHelper の 3 種類のプラスミドを HEK293 細胞にトランスフェクションし、その細胞内で AAV-miPCL0 ベクターを作製させ、それを抽出し精製した。標的遺伝子を組み込んでいない AAV-Mock ベクターを対照群として使用した。各 AAV ベクターを、雄性 C57BL/6J マウス (8 週齢) の前頭前皮質 (anterior = +1.7, lateral = ±0.3, ventral = +1.5 mm from bregma) に注入して 4 週間経過後から行動実験を行った。

(2) 行動薬理学的実験

新奇環境下での自発的行動量測定

アクリル製の箱 (40×40×30 cm) のなかにマウスを入れ、自由に行動させ、Scanet MV-40 MV (MELQUEST, Toyama) を用いて 5 分間ごとに 60 分間の行動量を測定した。

聴覚性プレパルス抑制試験

マウスを円筒形実験チャンバーに入れ、背景音 (70 dB) を聞かせた状態で試験を行った。プレパルスとして、74, 78, 82 もしくは 86 dB の音刺激を与え、100 msec 後にパルスとして 120 dB の音刺激を与えた際の驚愕反応を測定した。また、パルスのみでの驚愕反応も測定した。プレパルス+パルス音刺激による驚愕反応を、パルスのみでの驚愕反応に対する減弱比率を % PPI として表示した。

新奇物質認知試験

連続した 2 日間にわたって、マウスをアクリル製の箱 (30×30×35 cm) のなかで 1 日 30 分間自由に探索行動させた。続く 3 日目に、箱内に 2 つの異なる物体を置いてからマウスを入れ、それぞれの物体にマウスがアプローチした時間と回数を 10 分間測定した。その 24 時間後に、片方の物体を新奇物体に変えて前日と同様にマウスを箱に入れ、それぞれの物体にマウスがアプローチした時間と回数を 10 分間測定した。

文脈学習試験

金属グリッドを敷いたチャンバーにマウスを入れて、2 分後に 2 分間フットショック (0.6 mA, 2 sec × 4) を与えた。その 24 時間後、再びマウスをチャンバーに 4 分間戻し、マウスの無動時間を測定した。

自発的交替行動試験 (Y 字型迷路試験)

マウスを Y 字型迷路の 1 つのアームに置いた後、8 分間マウスを自由に行動させ、マウスが進入したアームを順番に記録した。各アームへの進入回数と連続して異なるアームを選択した回数から自発的交替行動率 (%) ($[(\text{異なるアーム選択回数}) / (\text{進入回数} - 2)] \times 100$) を算出した。

軽度社会的敗北ストレス暴露

攻撃的な ICR マウスのホームケージ内にテストマウスを5分間入れ、物理的な接触をさせた後、テストマウスをホームケージに戻し15分間休憩させた。この接触と休憩を3回繰り返すことによりマウスに軽度の社会的ストレスを暴露した。

社会的相互作用試験

アクリル製の箱(40×40×30 cm)の一辺中央部にICRマウスを配置するための格子状ケージを設置し、まず、その中にICRマウスを配置せずにテストマウスを2分30秒間自由に行動させた。次に、テストマウスを一旦ホームケージに戻し、ICRマウスを配置してから(30秒後)、再度2分30秒間自由に行動させ、アクリル製装置内に設けられた interaction zone での滞在時間を計測した。

強制水泳試験

深さ約20 cmで22 ℓの水を張った円筒形の水槽にマウスを入れ、6分間の強制的遊泳を行った。その内、後半5分間においてマウスが泳いでいない時間(無動時間)を測定した。

(3) 電気生理学試験

マウス全脳を摘出し、氷冷した人工脳脊髄液中で400 μmの前頭部位冠状切片を作製した。切片を多電極プローブに配置し、20分間の灌流の後、PFC領域で刺激電圧の強度に対するEPSP slope 相関を測定した。最大応答EPSP slope の約40%の電圧を刺激電圧とし、0.05 Hzの標準刺激による応答を記録した。その応答が安定してからバースト刺激(theta burst stimulation: TBS; 100 Hz, 5回刺激を5 Hz, 10バースト)を与え、TBS後の標準刺激による応答を1時間記録した。ペアパルス応答の測定では、標準刺激を20、60および100 ms間隔で連続的に与え、2回目と1回目の刺激によるEPSP slope の比率を算出した。

(4) 細胞外神経伝達物質遊離量の測定

In vivo マイクロダイアリシス法を用いて、マウスPFCにおける細胞外神経伝達物質遊離量を測定した。マウスを麻酔下で脳定位装置に固定し頭蓋を切開後、左側の前頭前皮質もしくは背側線条体にガイドカニューレを挿入して固定した。翌日、透析プローブをガイドカニューレより挿入し、リンゲル液(147 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.3 mM CaCl₂)を0.5 μl/minで灌流した。灌流液を収集し、灌流液中のグルタミン酸、ドパミンおよびGABA量をHPLC法を用いて分析した。

4. 研究成果

(1) 前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスにおける行動薬理学的解析

PCL0 miRNAを組み込んだAAVベクターを青年期マウスの前頭前皮質に微量注入した後、

前頭前皮質でのPCL0 mRNAおよびPiccoloタンパク質が有意に減少していることを確認した。

この前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスでは、新奇環境下における自発的行動量の増加および聴覚性驚愕反応におけるプレパルス抑制の減弱が観察された。また、物質認知機能、文脈的な空間認知機能および自発的交替行動による短期作業記憶も低下していた。これらの行動異常は、非定型抗精神病薬リスペリドンの投与によって一部改善された。

(2) 軽度社会的敗北ストレス暴露後の前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスにおける行動薬理学的解析

対照マウスには影響を与えない軽度な社会的敗北ストレスを暴露した前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスでは、社会的相互作用試験における interaction zone での滞在時間が有意に減少し、強制水泳試験における無動時間が有意に増加した。

(3) 前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスにおける分子生物学的解析

プレシナプスマーカー・シナプトフィジンおよびポストシナプスマーカー・PSD-95のタンパク質発現量には変化は見られなかった。一方、プレシナプス活性領域で神経伝達物質のエクソサイトosisを担うシナプシン1のリン酸化レベルおよびSNAP-25のタンパク質発現量は有意に減弱していた。

(4) 前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスにおける電気生理学的解析

前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスの前頭前皮質では、ペアパルス刺激によるパルス促進が減弱していた。さらに、高頻度刺激による長期増強も減弱していた。

(5) 前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスにおける神経化学的解析

前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスの前頭前皮質では、細胞外グルタミン酸の基礎遊離量が有意に低下しており、脱分極刺激によるグルタミン酸遊離量も減弱した。さらに、前頭前皮質での細胞外ドパミン基礎遊離量に変化は観察されなかったが、脱分極刺激によるドパミン遊離量は減弱した。

前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスの背側線条体では、前頭前皮質と同様に、細胞外グルタミン酸基礎遊離量が低下しており、脱分極誘発グルタミン酸遊離量も減弱した。一方、背側線条体での細胞外ドパミン基礎遊離量に変化は見られず、脱分極刺激誘発ドパミン遊離量は、前頭前皮質とは逆に増強した。また、同じく背側線条体では、細胞外GABA基礎遊離量に変化はなく、脱分極刺激誘発GABA遊離量は減弱した。

(6) まとめ

上記の研究成果から、前頭前皮質における Piccolo は、プレシナプスからの神経伝達物質の放出を制御しており、その発現低下は、双極性障害もしくは統合失調症に関連していることが示唆された。また、これらの精神疾患では、前頭前皮質からの神経ネットワーク不全によって、背側線条体における神経機能障害が引き起こされていることが示唆された。さらに、前頭前皮質 Piccolo ノックダウンマウスが、妥当性の高い新たな精神疾患モデル動物として有用であることも示唆された。したがって、本研究は、精神疾患、特に双極性障害および統合失調症の病因および病態メカニズムを明らかにするとともに、これらの精神疾患に対する新たな治療標的メカニズムを示した。

<引用文献>

Choi KH et al. Gene expression and genetic variation data implicate PCLO in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 69: 353-359 (2011)

Kleinman JE. Genetic variation in PCLO is associated with prefrontal cortex expression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 69: 298 (2011)

Sullivan PF et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry*. 14: 359-375 (2009)

Weidenhofer J et al. Investigation of the expression of genes affecting cytomatrix active zone function in the amygdala in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res*. 243: 282-290 (2009)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

宮本嘉明, 傅柯荃, 宇野恭介, 新田淳美. 【依存の生物学】薬物依存において発現変化する分子とそのシグナル経路. *分子精神医学* 査読無. 2018; 18: 22-28.

Fu K, Miyamoto Y, Sumi K, Saika E, Muramatsu SI, Uno K, Nitta A. Overexpression of transmembrane protein 168 in the mouse nucleus accumbens induces anxiety and sensorimotor gating deficit. *PLoS One*. 査読有. 2017; 12: e0189006. doi: 10.1371/journal.pone.0189006.

Sumi K, Uno K, Noike H, Tomohiro T, Hatanaka Y, Furukawa-Hibi Y, Nabeshima T,

Miyamoto Y, Nitta A. Behavioral impairment in SHAT1/NAT8L knockout mice via dysfunction of myelination development. *Sci Rep*. 査読有. 2017; 7: 16872. doi: 10.1038/s41598-017-17151-1.

Fu K, Miyamoto Y, Otake K, Sumi K, Saika E, Matsumura S, Sato N, Ueno Y, Seo S, Uno K, Muramatsu SI, Nitta A. Involvement of the accumbal osteopontin-interacting transmembrane protein 168 in methamphetamine-induced place preference and hyperlocomotion in mice. *Sci Rep*. 査読有. 2017; 7: 13084. doi: 10.1038/s41598-017-13289-0.

Miyamoto Y, Iegaki N, Fu K, Ishikawa Y, Sumi K, Azuma S, Uno K, Muramatsu SI, Nitta A. Striatal N-Acetylaspartate Synthetase Shati/Nat8l Regulates Depression-Like Behaviors via mGluR3-Mediated Serotonergic Suppression in Mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 査読無. 2017; 20: 1027-1035. doi: 10.1093/ijnp/pyx078.

Uno K, Miyazaki T, Sodeyama K, Miyamoto Y, Nitta A. Methamphetamine induces Shati/Nat8L expression in the mouse nucleus accumbens via CREB- and dopamine D1 receptor-dependent mechanism. *PLoS One*. 査読有. 2017; 12: e0174196. doi: 10.1371/journal.pone.0174196.

Uno K, Kikuchi Y, Iwata M, Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T, Okamoto Y, Jinno H, Takada T, Furukawa-Hibi Y, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A. Decreased DNA Methylation in the Shati/Nat8l Promoter in Both Patients with Schizophrenia and a Methamphetamine-Induced Murine Model of Schizophrenia-Like Phenotype. *PLoS One*. 査読有. 2016; 11: e0157959. doi: 10.1371/journal.pone.0157959.

Fu K, Lin H, Miyamoto Y, Wu C, Yang J, Uno K, Nitta A. Pseudoginsenoside-F11 inhibits methamphetamine-induced behaviors by regulating dopaminergic and GABAergic neurons in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 査読有. 2016; 233: 831-840. doi: 10.1007/s00213-015-4159-8.

新田淳美, 宇野恭介, 鍋島俊隆, 宮本嘉明. 依存症の分子病態解析. *脳21* 査読無. 2016; 19: 39-42.

Sumi K, Uno K, Matsumura S, Miyamoto Y, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T,

Nitta A. Induction of neuronal axon outgrowth by Shati/Nat8l by energy metabolism in mice cultured neurons. Neuroreport. 査読有. 2015; 26: 740-746. doi: 10.1097/WNR.0000000000000416.

Uno K, Nishizawa D, Seo S, Takayama K, Matsumura S, Sakai N, Ohi K, Nabeshima T, Hashimoto R, Ozaki N, Hasegawa J, Sato N, Tanioka F, Sugimura H, Fukuda KI, Higuchi S, Ujike H, Inada T, Iwata N, Sora I, Iyo M, Kondo N, Won MJ, Naruse N, Uehara-Aoyama K, Itokawa M, Yamada M, Ikeda K, Miyamoto Y, Nitta A. The Piccolo Intronic Single Nucleotide Polymorphism rs13438494 Regulates Dopamine and Serotonin Uptake and Shows Associations with Dependence-Like Behavior in Genomic Association Study. Curr Mol Med. 査読有. 2015; 15: 265-274.

Miyamoto Y, Iida A, Sato K, Muramatsu S, Nitta A. Knockdown of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens core suppresses methamphetamine-induced behaviors and signal transduction in mice. Int J Neuropsychopharmacol. 査読有. 2014; 18: pii: pyu038. doi: 10.1093/ijnp/pyu038.

〔学会発表〕(計 28 件)

新田淳美, 鷺見和之, 友廣岳則, 畑中保丸, 日比陽子, 宮本嘉明, 鍋島俊隆, 宇野恭介. 幼若期のミエリン形成の遅延による SHATI/NAT8L KO マウスの社会性低下や不安作用の増大. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会. 2017.

Hamatani K, Miyamoto Y, Oketani Y, Muramatsu SI, Uno K, Nitta A. Enhanced locomotor activity and impaired prepulse inhibition induced by presynaptic cytomatrix protein Piccolo knockdown in the amygdala of mice. 第 60 回日本神経化学学会大会. 2017.

Miyamoto Y, Hamatani K, Inagaki R, Sato K, Muramatsu SI, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. The combination of presynaptic cytomatrix protein Piccolo knockdown in the prefrontal cortex and mild social defeat stress induces schizophrenia-like behaviors in mice. The 5th Congress of AsCNP 2017. 2017.

Uno K, Miyazaki T, Miyamoto Y, Nitta A. Induction system of Shati/Nat8L expression by methamphetamine via dopamine D1 signaling pathway. The 5th Congress of AsCNP 2017. 2017.

Hamatani K, Miyamoto Y, Inagaki R, Sato K, Muramatsu SI, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. Presynaptic cytomatrix protein Piccolo knockdown in the mouse prefrontal cortex induces depressive behaviors by exposure to mild stress. 第 90 回日本薬理学会年会. 2017.

Miyamoto Y, Kequan F, Otake K, Sumi K, Saika E, Matsumura S, Muramatsu SI, Uno K, Nitta A. Transmembrane protein 168 overexpression inhibits methamphetamine-induced behaviors via regulating dopaminergic functions in the nucleus accumbens of mice. 第 90 回日本薬理学会年会. 2017.

Uno K, Sumi K, Meriem H, Muramatsu SI, Miyamoto Y, Nitta A. Deletion of Shati/Nat8l in mice show antianxiety, and sexual differences of learning ability. 第 90 回日本薬理学会年会. 2017.

宮本嘉明. 薬物依存抑制分子 Shati/Nat8l および Tmem168 の機能解析. 平成 28 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会. 2016.

宇野恭介, 葛斌, 村松慎一, 日比陽子, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 新田淳美. マウス側坐核における Piccolo ノックダウンのドパミン遊離とメタンフェタミン誘発行動抑制作用. 平成 28 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会. 2016.

宇野恭介, 宮崎杜夫, 宮本嘉明, 新田淳美. マウス側坐核における Shati/Nat8L の発現制御メカニズムの解析. 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会. 2016.

宮本嘉明, 家垣典幸, 傅柯荃, 鷺見和之, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美. マウス線条体での N-アセチルアスパラギン酸合成酵素 Shati/Nat8l 過剰発現によるうつ病モデル動物の開発. 第 13 回うつ病学会総会. 2016.

宇野恭介, 宮崎杜夫, 宮本嘉明, 袖山健吾, 新田淳美. 精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat8l の遺伝子発現メカニズムの解析. 第 18 回応用薬理シンポジウム. 2016.

葛斌, 森下誠也, 宇野恭介, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 新田淳美. マウス側坐核におけるピッコロノックダウンによるメタンフェタミン薬理作用への抑制効果. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2016.

新田淳美, 宮崎杜夫, 菊地佑, 袖山健吾,

日比陽子, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 宇野恭介. マウス側坐核における Shati/Nat8L の発現制御メカニズム. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2016.

宮本嘉明, 稲垣良, 佐藤慶治, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美. 前頭前皮質のプレシナプス細胞質マトリックスタンパク質 Piccolo と精神疾患様行動との関連. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2016.

宮本嘉明. 薬物依存形成における N-アセチルトランスフェラーゼ Shati/Nat8I 関連経路を介した抑制性フィードバック機構. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2016.

Fu K, Miyamoto Y, Saika E, Muramatsu S, Uno K, Nitta A. Effects of TMEM168 overexpression on methamphetamine-induced hyperlocomotion and place preference, and anxiety in mice via regulating dopaminergic and GABAergic neuronal systems in the nucleus accumbens of mice. Neuroscience 2016. 2016.

Miyamoto Y, Fu K, Iegaki N, Sumi K, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. N-acetylaspartate synthetase Shati/Nat8I-overexpressed mice. Neuroscience 2016. 2016.

Miyamoto Y, Inagaki R, Sato K, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. Presynaptic protein Piccolo knockdown in the prefrontal cortex induces cognitive and emotional impairment in mice. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. 2016.

Fu K, Miyamoto Y, Lin H, Wu C, Yang J, Uno K, Nitta A. Pseudoginsenoside-F11 inhibits methamphetamine dependence by regulating GABAergic and opioidergic neuronal system in the nucleus accumbens of mice 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. 2016.

②① Ge B, Morishita S, Uno K, Muramatsu S, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A. Knockdown Piccolo suppressed Methamphetamine-induced behavioral changes and dopamine release in the nucleus accumbens of mice. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. 2016.

②② Sodeyama K, Fuzisawa K, Miyazaki T, Uno K, Muramatsu S, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A. Overexpression of Shati/Nat8I in the dorsal striatum induces

depression-like behaviors in mice. 30th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology. 2016.

②③ 佐藤慶治, 宮本嘉明, 稲垣良, 袖山健吾, 宇野恭介, 村松慎一, 鍋島俊隆, 新田淳美. 精神疾患におけるプレシナプス性タンパク質 Piccolo の関連. 日本薬理学会第 89 回年会. 2016.

②④ 葛斌, 宇野恭介, 森下誠也, 村松慎一, 宮本嘉明, 新田淳美. メタンフェタミン誘発行動変化とドパミン遊離をマウス側坐核でのピッコロノックダウンは抑制する. 日本薬理学会第 89 回年会. 2016.

②⑤ 宮本嘉明, 宇野恭介, 鍋島俊隆, 新田淳美. ドパミン神経系における N-アセチルトランスフェラーゼ Shati/Nat8I を介した機能制御メカニズム. 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. 2015.

②⑥ 宮本嘉明, 佐藤慶治, 稲垣良, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美. マウス前頭前皮質での Piccolo ノックダウンによるシナプス機能障害. 第 45 回日本神経精神薬理学会年会. 2015.

②⑦ Nitta A, Sumi K, Uno K, Matsumura S, Miyamoto Y, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T. Shati/Nat8I induces axon outgrowth via energy metabolism in the primary cultured neurons of mice. 第 58 回日本神経化学会大会. 2015.

②⑧ 新田淳美, 稲垣良, 佐藤慶治, 村松慎一, 鷲見和之, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 宮本嘉明. マウス前頭前皮質における Piccolo の発現低下による神経機能障害. 生体機能と創薬シンポジウム 2015. 2015.

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakuchi/top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 嘉明 (MIYAMOTO, Yoshiaki)
富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・
准教授
研究者番号: 20449101

(2) 連携研究者

新田 淳美 (NITTA, Atsumi)
富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・
教授
研究者番号: 20275093