

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19742

研究課題名(和文) 社会経験依存性に発達する前頭前野の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Investigation of the molecular basis for social experience-dependent neural development in prefrontal cortex

研究代表者

紀本 創兵 (KIMOTO, SOHEI)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00405391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：幼少期の社会経験が脳の発達や神経活動、とりわけ精神機能に重要な役割を果たしていることがわかっている。この神経回路基盤に関わる分子メカニズムを解明するために、生後21日から35日の一定の期間に隔離飼育されたマウスと集団で飼育されたマウスから経時的に前頭前野を取り出し、遺伝子発現を比較検討した。結果、神経活動を正しくおこなうために必要とされる興奮・抑制バランスを制御し、神経活動依存性に発現する遺伝子の発現変化と、脳内の炎症性遺伝子の発現の経時変化が隔離飼育されたマウスにおいてみられた。これらの変化が、社会経験に端をなす前頭前野機能障害に関わっていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Social experience during early childhood has been suggested to play crucial roles in brain development and neuronal activity, especially for mental function. To clarify the molecular basis underlying social experience-dependent neural plasticity, we compared gene expression in medial prefrontal cortex between isolate-housing mouse (be housed in isolation from postnatal 21 day to 35 day) and group-housing mouse. We found that the expression of activity-regulated genes that are critical regulators for excitatory and inhibitory balance, and inflammatory-related genes were temporally altered in isolate-housing mouse compared to group-housing mouse. The present data suggest that these molecular changes might contribute to prefrontal dysfunction triggered by social isolation.

研究分野：分子精神医学

キーワード：社会経験 前頭前野 神経活動依存性

1. 研究開始当初の背景

精神疾患とりわけ統合失調症でみられる認知機能障害に対しては有効な治療法がなく、大脳皮質の背外側前頭前野（前頭前野）と呼ばれる領域が重要な役割を担い、この領域の機能変化が認知機能の低下（特にワーキングメモリーの低下）に寄与していると考えられている。近年、抑制性介在神経細胞の一つのサブタイプである Parvalbumin 陽性神経細胞（PV 細胞）は、錐体神経の細胞体の近傍に接続し、興奮性の神経活動を GABA を介して強力に抑制し律することで、興奮と抑制バランス（Excitatory/Inhibitory balance: E/I balance）を制御し、さまざまな脳活動、特に認知機能の遂行に重要な役割を果たすことがわかってきた（Sohal et al. 2009）。

また、神経の活動依存的な変化（可塑性）は、脳の神経回路形成と記憶や認知などの基本メカニズムとして考えられている。発達期の脳の神経回路形成は、遺伝要因と経験的因子の相互作用によって進行し、とりわけ臨界期には、経験依存的に神経回路を再構成し、それ以後の脳機能を規定することになる。精神疾患のほとんどが遺伝要因と環境要因が重なりあって発病することを考えても、この時期における神経回路基盤に影響を及ぼす分子メカニズムを解析することは、精神疾患の病態生理、治療法を確立する上で重要な起点となり得る。

疫学的にも、ヒトにおいて認知機能の発達には豊かな社会的接触が必要であることが示されている。そして、一定の年齢をすぎるとその後豊かな環境で育てられても、その認知機能は回復しないこと、つまり社会的経験依存性の社会的機能、認知機能の獲得にもいわゆる臨界期が存在することがヒトにおいてもわかっている（H.T. Chugani et al. Neuroimage 2001, T.J. Eluvathingal et al. Pediatrics 2006）。これに一致して、マウスにおいても、離乳から 2 週間社会的隔離する

だけで行動学的にみても、社会経験依存的な前頭前野機能の障害が生じ、前頭前野機能の発達に臨界期があることが確認されている（Makinodan et al. 2012）。このため、社会経験依存性の前頭前野機能がどのようなメカニズムで、どのような遺伝子によって制御されているかが注目されている。

2. 研究の目的

社会経験依存性に形成される前頭葉機能が脳臨界期にどのような分子メカニズムによって制御されるかを明らかにすることは社会的影響力も甚大であると考ええる。また、神経活動依存的な神経回路形成には、神経活動依存性に発現される遺伝子群の関与が示唆されているが（Xue et al. 2014）、前頭前野を中心した認知機能にどのように関与し、機能するのかの分子メカニズムは未だ明らかではない。

上述のようにマウスを離乳後 2 週間のみ社会的隔離、つまり同腹の仔から引き離して 1 匹で飼育することで回復困難な社会性の障害、前頭前野機能障害を呈する。そこで、今回は社会隔離マウスモデルを用い、社会剥奪に端を発した前頭前野機能障害がおこる神経基盤に、どのような遺伝子が関与しているのかを、とりわけ神経活動依存性に発現される遺伝子に着目して研究を行う。

今回の研究から、臨界期における前頭前野の神経回路を制御する方法を見いだすことができれば、リハビリテーション時の効果的投薬、訓練法の開発、また創薬の開発等も視野に入れることができると考える。

3. 研究の方法

社会隔離マウスの作成については、同じ母親からの雄仔 1 匹を離乳後の生後 21 日から 35 日までケージ内で隔離飼育し（Isolation 群：IS）、残りの 3 匹を同じケージ内でグループ飼育する（Regular Environment 群：RE）。

生後 35 日の時点で、再び IS と RE 群を生後 60 日まで同居させる (Yamamuro et al, 2017)。隔離飼育前の生後 21 日、隔離飼育直後の生後 35 日、同居後の生後 60 日の 3 ポイントにおいて、マウス脳から前頭前野を取り出し、遺伝子発現の変化を mRNA レベル、およびタンパクレベルで IS 群、RE 群で比較検討する。

加えて、社会経験剥奪に伴う前頭前野機能障害に炎症性変化が伴う場合は、Neuron-glia 相互作用がどのように障害に関与しているのかを明らかにする。

4. 研究成果

1) 上述のモデルマウスは生後 60 日の時点で IS 群において行動学的に前頭葉機能障害が生じていることがわかっている。このため、まず生後 60 日の時点での遺伝子発現解析をおこなった。その結果、PV mRNA の発現は RE 群と比較して IS 群で有意に低下していた。しかし、抑制性神経のもう一つのサブタイプである Somatostatin 陽性細胞 (SST 陽性細胞) の mRNA 発現は両群で有意な差は認めなかった。さらに抑制性神経回路における関連遺伝子である GAD67 や GABAA レセプターのサブユニットなどの遺伝子発現には有意な差は認めなかった。最後に神経活動依存性に発現され、PV 細胞の活動を制御する遺伝子群は生後 60 日時点で両群に有意な差を認めなかった。

次に隔離飼育前の生後 21 日、および隔離飼育直後である生後 35 日での遺伝子発現の解析をおこない経時的な遺伝子発現変化に着目して検討をおこなった。この結果、神経活動依存性に発現される遺伝子の IS 群における早期の段階 (脳臨界期) での遺伝子発現の変化が、PV 細胞の成熟を阻害し、生後 60 日時点での PV 発現の低下に関与している可能性が示唆された。この遺伝子発現の変化においてタンパク質発現の発現の変化も伴っているかについては統計学的に十分な結果は得ることができず、現在も解析中である。

2) 心理社会的ストレスは、様々な脳内の炎症性変化を引き起こす (Ikawa et al, 2017)。社会経験剥奪に伴う前頭葉機能障害に炎症性変化が伴っている可能性について検討したところ、炎症関連遺伝子である DAP12 mRNA の発現変化を認め、サイトカイン発現の変化も生後 35 日、生後 60 日時点で認めた。そこで社会経験剥奪に伴う前頭葉機能障害における神経活動依存性に発現される遺伝子と炎症性変化との相互作用、そして Neuron-glia 相互作用について、培養下で遺伝子のノックダウン実験等で因果関係について検証する予定であったが、培養条件等で課題を残し十分な解析に至ることができなかった。

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 7 件)

- 1) Regulation of striatal dopamine responsiveness by Notch/RBP-J signaling. Toritsuka M, Kimoto S, Muraki K, Kitagawa M, Kishimoto T, Sawa A, Tanigaki K. *Transl Psychiatry*. 2017 Mar 7;7(3):e1049.
- 2) Microglia-derived neuregulin expression in psychiatric disorders. Ikawa D, Makinodan M, Iwata K, Ohgidani M, Kato TA, Yamashita Y, Yamamuro K, Kimoto S, Toritsuka M, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Okumura K, Tanaka T, Wanaka A, Owada Y, Tsujii M, Sugiyama T, Tsuchiya K, Mori N, Hashimoto R, Matsuzaki H, Kanba S, Kishimoto T. *Brain Behav Immun*. 2017 Mar;61:375-385.
- 3) Social isolation impairs remyelination in mice through modulation of IL-6. Makinodan M, Ikawa

- D, Miyamoto Y, Yamauchi J, Yamamuro K, Yamashita Y, Toritsuka M, Kimoto S, Okumura K, Yamauchi T, Fukami SI, Yoshino H, Wanaka A, Kishimoto T. FASEB J. 2016 Dec;30(12):4267-4274.
- 4) Reciprocal Alterations in Regulator of G Protein Signaling 4 and microRNA16 in Schizophrenia. Kimoto S, Glausier JR, Fish KN, Volk DW, Bazmi HH, Arion D, Datta D, Lewis DA. Schizophr Bull. 2016 Mar;42(2):396-405.
- 5) Altered Markers of Cortical -Aminobutyric Acid Neuronal Activity in Schizophrenia: Role of the NARP Gene. Kimoto S, Zaki MM, Bazmi HH, Lewis DA. JAMA Psychiatry. 2015 Aug;72(8):747-56.
- 6) 「われわれの精神医学と医療の道標-精神疾患の理解の先にあるものは-」岸本年史, 紀本 創兵 :精神神経学雑誌 118巻 6号 Page451-459(2016.06)
- 7) 「認知機能障害の神経基盤に対する神経活動依存性に発現される遺伝子群の寄与 - トランスレーショナルリサーチの実践と展開 - 」紀本創兵:日本生物学的精神医学会誌 27(2): 95-95, 2016.

〔学会発表〕(計 4 件)

- 1) Reciprocal Alterations in Regulator of G Protein Signaling 4 and microRNA16 in Schizophrenia. 演者: Sohei Kimoto
REGIONAL LATIN AMERICAN CONGRESS OF THE WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY.
リマ、ペルー (2016)
- 2) Altered markers of cortical GABA neuronal activity in schizophrenia: role of NARP. 演者: Sohei Kimoto
The 14th Meeting of Asian Pacific Society for Neurochemistry.

クアランブール、マレーシア(2016)

- 3) 統合失調症患者における変化した GABA 神経活動における NARP の関与 演者: 紀本 創兵, David A. Lewis.
第 37 回日本生物学的精神医学会 (2015) 東京.
- 4) Alterations in Regulator of G-protein Signaling 4 (RGS4) in schizophrenia. 演者: S. Kimoto, JR. Glausier, KN. Fish et al.
Neuroscience 2015 シカゴ、米国

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

紀本 創兵 (SOHEI Kimoto)

奈良県立医科大学 医学部 助教

研究者番号: 00405391