

令和元年6月21日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05135

研究課題名（和文）ドパミン神経系を標的とした精神疾患治療薬の創薬基盤研究

研究課題名（英文）Investigation of dopamine neurocircuits to identify novel therapeutic targets in psychiatric disorders

研究代表者

西 昭徳 (Nishi, Akinori)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：50228144

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：精神疾患モデルマウスのドパミン神経系に焦点をあてて解析を実施した。統合失調症モデル（MK-801投与マウス）では、中脳辺縁系ドパミン神経の亢進と中脳皮質系ドパミン神経の低下という特徴的变化を捉えることができた。うつ病モデルでは、抗うつ薬作用には海馬歯状回でのドパミンD1受容体発現誘導が必要であることが明らかになった。うつ病モデルであるp11欠損マウスでは、報酬刺激に対する側坐核ドパミン応答が減弱しており、側坐核のコリン作動性介在神経に発現するp11が報酬応答に関与していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症やうつ病などの精神疾患の病態にはドパミン神経系が関与するが、ドパミン神経系の機能異常の病態については不明な点が多い。精神疾患モデルマウスのドパミン神経系に焦点をあてた解析により、報酬系ドパミン神経系が複雑な機序で制御されており、統合失調症やうつ病の病態特異的にドパミン神経伝達機構の変調が生じていることが明らかになった。引き続き、分子レベルでドパミン神経伝達機構が変調を来たすメカニズムを明らかにし、ドパミン神経系を標的とした精神疾患治療薬の創薬基盤形成を目指す。

研究成果の概要（英文）：We investigated the dopamine circuits in model mice of psychiatric disorders. The MK-801 model of schizophrenia is characterized with the increased activity of the mesolimbic dopamine circuit and the decreased activity of the mesocortical dopamine circuit. In the mouse model of depression, antidepressants are found to act via induction of dopamine D1 receptors in the hippocampal dentate gyrus. In p11 KO mice, the dopamine response in the NAC to reward is attenuated due to low release of ACh from cholinergic interneurons. Thus, the dopamine circuit may be therapeutic targets in psychiatric disorders.

研究分野：神経精神薬理

キーワード：統合失調症 うつ病 モデルマウス ドパミン 報酬系 p11

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

1. 研究開始当初の背景

統合失調症やうつ病の罹患率は高く、日常生活や社会生活に多大な支障をきたす疾患である。しかし、治療薬の効果は十分でなく、治療抵抗性の疾患群も存在することから、新規治療薬の開発は重要な課題である。統合失調症に対して、ドパミン D2 受容体アンタゴニストが陽性症状を改善することが示されているが、陰性症状や認知機能低下に対する効果は乏しく、新規治療標的の同定が必要である。一方、うつ病の治療にはセロトニンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害する抗うつ薬が使用されているが、最初の抗うつ薬投与により寛解するのは患者のおよそ 1/3 にとどまり、効果発現が遅いことが問題となっている。これらの精神疾患の病態にはドパミン神経系が深く関わっており、それぞれの病態におけるドパミン神経回路の機能変化を明らかにすることは、新規治療薬の標的を同定する上で重要である。

2. 研究の目的

統合失調症やうつ病などの精神疾患の病態にはドパミン神経系が関与するが、ドパミン神経系機能異常の原因と病態については不明な点が多い。統合失調症では、海馬神経回路による腹側被蓋野ドパミン神経系の調節異常が原因という仮説が提唱されている。また、うつ病の病態ではドパミン神経系の機能が低下しており、先行研究において抗うつ薬による海馬歯状回でのドパミン D1 受容体発現誘導が抗うつ薬作用を増強することを明らかにした。統合失調症やうつ病の動物モデルにおいて、海馬-腹側被蓋野ドパミン神経回路を解析することにより、ドパミン神経系を標的とした精神疾患治療薬の創薬基盤を形成することを目的とする。

3. 研究の方法

統合失調症やうつ病などの精神疾患の病態における海馬-腹側被蓋野ドパミン神経回路の機能的役割を検討する。機能解析の指標として、*in vivo* マイクロダイアリシス解析により 中脳辺縁系 (腹側被蓋野-側坐核) と 中脳皮質系 (腹側被蓋野-前頭前皮質) のドパミン神経機能を個別に解析する。また、各脳部位でドパミン神経回路の機能調節に関わるドパミン関連シグナルを解析する。

4. 研究成果

(1) 側坐核のコリン作動性介在神経に局在する蛋白 p11 は報酬関連ドパミン神経応答を促進
うつ病モデルである p11 欠損マウスは、行動的絶望 (behavioral despair) とアンヘドニア (anhedonia; 無快楽症) を示すことが知られている。また、最近の研究では、側坐核 (NAc) のコリン作動性介在神経 (CINs) に発現する p11 が抑うつ様行動の制御に重要であることが示されている。NAc に投射するドパミン (DA) 神経は報酬関連行動を担っており、うつ病ではこの DA 神経機能が障害されていると考えられている。本研究において、NAc の CINs の p11 の役割を検証した。*in vivo* マイクロダイアリシスを用いて自由に動き回る雄マウスの NAc の細胞外 DA とアセチルコリン (ACh) を測定した。報酬刺激 (コカイン側坐核投与、嗜好性食品・メスマウスへの暴露) によって野生型マウスの側坐核の DA レベルの上昇が引き起こされた。p11 KO では、DA 応答性は減弱していた。NAc でのコカインに対する DA 応答は ACh 増加を伴い、その一方、p11 KO マウスでの DA 応答性の減弱は、NAc の nAChR あるいは mAChR を活性化させることによって回復した。CINs の p11 を欠損させたマウス (ChAT-p11 cKO マウス) では、NAc における報酬刺激に対する DA 応答性と ACh の放出が減弱し、一方、gene delivery によって CINs に p11 を過剰発現させると DA 応答性は回復した。更に、chemogenetic な手法を用いることによって、p11 が報酬刺激に対する応答性において CINs の活性化に必要であることが判明した。以上のことより、NAc の CINs に発現する p11 が、報酬刺激に反応した CIN 活性化と ACh によるドパミン放出促進に重要であった。CINs における p11 シグナルを活性化することができれば報酬刺激に対するドパミン応答の改善が期待できることより、p11 シグナル系はアンヘドニアの治療標的候補となることが示唆された。(Hanada et al., eNeuro ENEURO.0332-18.2018)

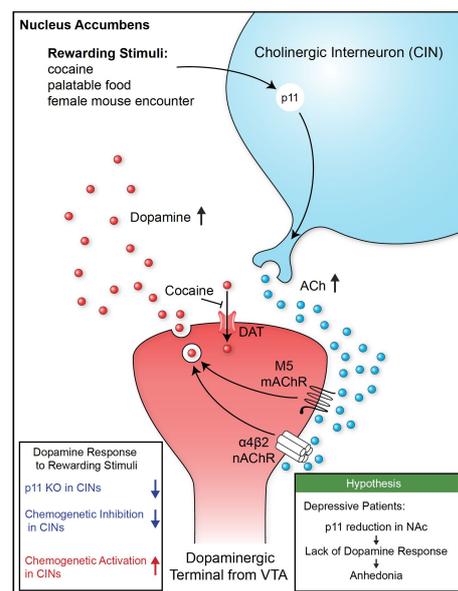


図1. p11によるドパミン報酬応答の促進
(Visual abstract for eNeuro ENEURO.0332-18.2018)

(2) 抗うつ薬の抗うつ作用には海馬歯状回ドパミン D1 受容体の発現誘導が必要

抗うつ薬は、セロトニンなどのモノアミン (神経伝達物質) の再取り込みを阻害することで脳内のモノアミンを増加させて精神を安定させたり、海馬歯状回における神経新生を促進した

りすることがわかっているが、詳細な作用機序は不明である。また近年、抗うつ薬により海馬歯状回の成熟顆粒細胞が未成熟な顆粒細胞に類似した状態に変化することが報告されたが、抗うつ作用との詳細な関係は明らかになっていない。そこで、抗うつ薬によって海馬歯状回で発現が誘導されるドパミン D1 受容体と抗うつ作用との関係について検討を行った。マウスに抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) fluoxetine を 2 週間投与して脳内の遺伝子の発現を解析したところ、海馬歯状回の顆粒細胞のみにおいてドパミン D1 受容体の発現が著明に増加していた。ドパミン D1 受容体にドパミンが結合すると神経が活性化されるため、ドパミン D1 受容体の発現増加は顆粒細胞興奮性の亢進、ストレスに対するセロトニン応答の抑制、神経新生の促進につながり、その結果、ストレスを受けたマウスのうつ様行動の改善が認められた。強いストレスを受けたマウスでは、fluoxetine 単独ではうつ様行動の改善は認められなかったが、fluoxetine とドパミン D1 受容体刺激薬を併用すると、ドパミン D1 受容体の発現が増加してうつ様行動の改善が認められた。これらの結果より、海馬歯状回のドパミン D1 受容体は抗うつ薬の作用発現に重要であり、ドパミン D1 受容体の活性化は抗うつ薬の治療効果を改善することが明らかになった。海馬歯状回のドパミン D1 受容体を標的とした薬物療法は抗うつ薬の治療効果を高めるため、治療抵抗性うつ病の有効な治療法になると考えられた。(Shuto et al., Mol Psychiatry 2018 [Epub ahead of print])

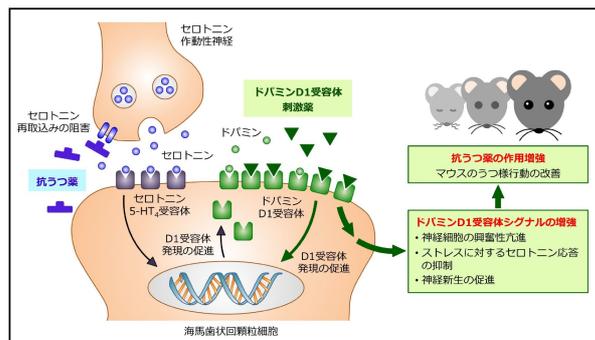


図2. 抗うつ薬によるドパミンD1受容体発現誘導とその役割

(3) 急性炎症うつ病モデルにおけるドパミン機能異常解析と治療法開発

うつ病の原因として全身の炎症が関与している。末梢の炎症性サイトカイン発現抑制がうつ病の発症・再燃抑制に有効であると考え、急性炎症性うつ病のメカニズム解析を行っている。キヌレニン経路に着目して解析する中で、tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) 阻害薬である 680C91 は TDO 阻害に加えて IL-1 産生抑制作用を示すことを明らかにした。(特願 2018-121098)

(4) 環境ストレス負荷 PrP-dnDISC1 マウスにおけるコカイン感受性亢進のメカニズム

PrP-dnDISC1 マウスは、DISC1 が発生時期を過ぎても持続的に発現するという遺伝的要因 (G) を持つマウスである。PrP-dnDISC1 マウス (G) に個別飼育という環境負荷 (E) を加えると、このマウス (GXE) は統合失調症様の行動異常を示すようになることが知られている。PrP-dnDISC1 マウスがドパミンシグナルと密接に関係する薬物依存にも影響を及ぼすかどうかを検討した。GXE マウスは、コカイン連続投与による逆耐性、コカイン場所嗜好性が形成されやすく、コカインに対する感受性が高いことが明らかになった。GXE マウスの側坐核では、DISC1 の結合タンパクである phosphodiesterase-4 (PDE4) の活性が高く、PDE4 阻害薬である rolipram による DARPP-32 と GluA1 の PKA サイトのリン酸化促進が亢進していた。さらに、rolipram の全身投与は、GXE マウスのコカイン感受性を低下させることが明らかになった。これらの結果より、GXE マウスでは、中脳辺縁系の側坐核において PDE4 活性が亢進する結果、コカインに対する感受性が亢進していると考えられた。GXE マウスにおける PDE4 活性亢進がうつ病の病態と関係するか、引き続き検討を重ねる。(Hikida et al., Neurosci Res 2019 [Epub ahead of print])

(5) 統合失調症モデル (MK-801 投与マウス) におけるドパミン神経回路の解析

統合失調症モデルである MK-801 投与マウスにおいて、in vivo マイクロダイアリス解析により 中脳辺縁系 (腹側被蓋野-側坐核) と 中脳皮質系 (腹側被蓋野-前頭前皮質) のドパミン神経機能を個別に検討した。MK-801 投与マウスでは、中脳辺縁系ドパミン神経活性は亢進し、中脳皮質系ドパミン神経活性は低下しており、この機能異常には海馬のドパミン神経制御が関与していることを明らかにした。その詳細なメカニズムを解明するための解析を実施している。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 11 件)

Kaneko F, Kawahara Y, Kishikawa Y, Hanada Y, Yamada M, Kakuma T, Kawahara H, Nishi A. Long-term citalopram treatment alters the stress responses of the cortical dopamine and noradrenaline systems: the role of cortical 5-HT1A receptors. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug 12;19(8). pii: pyw026. doi: 10.1093/ijnp/pyw026.

Yamada K, Takahashi S, Karube F, Fujiyama F, Kobayashi K, Nishi A, Momiyama T. Neuronal

circuits and physiological roles of the basal ganglia in terms of transmitters, receptors and related disorders. *J Physiol Sci.* 2016 Nov;66(6):435-446.

Heckman PR, van Duinen MA, Bollen EP, Nishi A, Wennogle L, Blokland A, Prickaerts J. Phosphodiesterase inhibition and regulation of dopaminergic frontal and striatal functioning: clinical implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 2. pii: pyw030. doi: 10.1093/ijnp/pyw030.

Nishi A, Matamales M, Musante V, Valjent E, Kuroiwa M, Kitahara Y, Rebbholz H, Greengard P, Girault JA, Nairn AC. Glutamate Counteracts Dopamine/PKA Signaling via Dephosphorylation of DARPP-32 Ser-97 and Alteration of Its Cytonuclear Distribution. *J Biol Chem.* 2017 Jan 27;292(4):1462-1476. doi: 10.1074/jbc.M116.752402.

Nishi A, Shuto T. Potential for targeting dopamine/DARPP-32 signaling in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Expert Opin Ther Targets.* 2017 Mar;21(3):259-272.

Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T. Gap Junctions Interconnect Different Subtypes of Parvalbumin-Positive Interneurons in Barrels and Septa with Connectivity Unique to Each Subtype. *Cereb Cortex.* 2018 Apr 1;29(4):1414-1429. doi: 10.1093/cercor/bhy038.

Hagiwara A, Kitahara Y, Grabner CP, Vogl C, Abe M, Kitta R, Ohta K, Nakamura K, Sakimura K, Moser T, Nishi A, Ohtsuka T. Cytomatrix proteins CAST and ELKS regulate retinal photoreceptor development and maintenance. *J Cell Biol.* 2018 Nov 5;217(11):3993-4006. doi: 10.1083/jcb.201704076.

Miyamoto Y, Katayama S, Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T. Striosome-based map of the mouse striatum that is conformable to both cortical afferent topography and uneven distributions of dopamine D1 and D2 receptor-expressing cells. *Brain Struct Funct.* 2018 Sep 10. doi: 10.1007/s00429-018-1749-3. [Epub ahead of print]

Hanada Y, Kawahara Y, Ohnishi YN, Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Greengard P, Sagi Y, Nishi A. p11 in Cholinergic Interneurons of the Nucleus Accumbens Is Essential for Dopamine Responses to Rewarding Stimuli. *eNeuro.* 2018 Nov 8;5(5). pii: ENEURO.0332-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0332-18.2018. eCollection 2018 Sep-Oct.

Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Kawahara Y, Oh Y-S, Jang J-H, Shin C, Ohnishi YN, Hanada Y, Miyakawa T, Kim Y, Greengard P, Nishi A. Obligatory roles of dopamine D1 receptors in the dentate gyrus in antidepressant actions of a selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine. *Mol Psychiatry* 2018 doi: 10.1038/s41380-018-0316-x. [Epub ahead of print]

Hikida T, Morita M, Kuroiwa M, Macpherson T, Shuto T, Sotogaku N, Niwa M, Sawa A, Nishi A. Adolescent psychosocial stress enhances sensitization to cocaine exposure in genetically vulnerable mice. *Neurosci Res.* 2019 Mar 1. pii: S0168-0102(19)30021-5. doi: 10.1016/j.neures.2019.02.007. [Epub ahead of print]

[学会発表](計 11 件)

Y. Hanada, Y. Kawahara, Y. Ohnishi, T. Shuto, M. Kuroiwa, N. Sotogaku, Y. Sagi, P. Greengard, A. Nishi. p11, a possible mood regulator, is essential for dopamine responses to reward in the nucleus accumbens. The 46th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SfN). 2016.

西 昭徳, 首藤 隆秀. ドーパミンシグナルを制御する DARPP-32 : 神経タイプ特異的な機能と制御. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2016.

Y Kawahara, Y Ohnishi, M Ishibashi, H Kawahara, A Nishi. Involvement of cortical dopamine release and D1 receptors in cocaine-induced sensitization and place preference. 第 46 回日本神経精神薬理学会. 2017.9.28-30. (札幌)

Hanada Y, Kawahara Y, Ohnishi Y, Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Nishi A. p11 is essential for dopamine responses to rewarding stimuli. 第 44 回日本脳科学学会. 2017.

A Nishi, M Matamales, V Musante, E Valjent, M Kuroiwa, Y Kitahara, H Rebbholz, P Greengard, J-A Girault, AC Nairn. Glutamate counteracts dopamine/PKA signaling via dephosphorylation of DARPP-32 Ser97 and alteration of its cytonuclear distribution. The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SfN). 2017.

黒岩 真帆美, 杵山 慶太, 首藤 隆秀, 西 昭徳. 飼育環境が及ぼすストレス応答の変化. 第 70 回日本薬理学会西南部会. 2017.

Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Kawahara Y, Ohnishi Y, Hanada Y, Nishi A. Dopamine D1 receptor activation in the dentate gyrus enhances antidepressant effects of SSRI. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. 2018.

西 昭徳. 抗うつ薬作用を増強する海馬歯状回ドーパミン D1 受容体作用. 第 22 回活性アミンに関するワークショップ. 2018.

Shuto T, Kawahara Y, Nishi A. Role of dopamine D1 receptors in antidepressant action of SSRI. 第 45 回日本脳科学学会. 2018.

Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Kawahara Y, Ohnishi Y, Hanada Y, Nishi A. Dopamine D1 receptor activation in the dentate gyrus enhances antidepressant effects

of an SSRI, fluoxetine in a mouse model of depression. The 48th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SfN). 2018.

Kawahara Y, Hanada Y, Ohnishi YN, Shuto T, Kuroiwa M, Sotogaku N, Kawahara H, Nishi A. p11 in cholinergic interneurons of the nucleus accumbens is essential for dopamine responses to rewarding stimuli. 第 92 回日本薬理学会年会. 2019.

〔図書〕(計 1 件)

1. 西 昭徳 (分担執筆) ベッドサイドの薬理学 (笹栗 俊之、宮田 篤郎 編) 丸善出版 2018.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: IL-1 β 阻害薬

発明者: 外角 直樹、沈 龍佑、西 昭徳

権利者: 久留米大学

種類: 特許

番号: 特願 2018-121098

出願年: 平成 30 年 6 月 26 日

国内外の別: 国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

久留米大学医学部薬理学講座ホームページ What's new

<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/pharm/index.html>

久留米大学ホームページ NEWS

抗うつ薬の作用発現には海馬歯状回ドパミン D1 受容体が重要であることを発見

<http://www.kurume-u.ac.jp/site/backno/20181214.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:	河原 幸江
ローマ字氏名:	(Yukie Kawahara)
所属研究機関名:	久留米大学
部局名:	医学部
職名:	准教授
研究者番号 (8 桁):	10279135
研究分担者氏名:	大西 克典
ローマ字氏名:	(Yoshinori Ohnishi)
所属研究機関名:	久留米大学
部局名:	医学部
職名:	助教
研究者番号 (8 桁):	10626865
研究分担者氏名:	黒岩 真帆美
ローマ字氏名:	(Mahomi Kuroiwa)
所属研究機関名:	久留米大学
部局名:	医学部
職名:	助教
研究者番号 (8 桁):	20585690
研究分担者氏名:	外角 直樹
ローマ字氏名:	(Naoki Sotogaku)
所属研究機関名:	久留米大学
部局名:	医学部
職名:	講師
研究者番号 (8 桁):	60368884

研究分担者氏名： 首藤 隆秀
ローマ字氏名： (Takahide Shuto)
所属研究機関名： 久留米大学
部局名： 医学部
職名： 講師
研究者番号(8桁)： 70412541

(2) 研究協力者

研究協力者氏名： ポール グリーンガード(米国 ロックフェラー大学)
ローマ字氏名： (Paul Greengard)

研究協力者氏名： ヨタム セギ(米国 ロックフェラー大学)
ローマ字氏名： (Yotam Segi)

研究協力者氏名： ヨン キム(米国 ロックフェラー大学)
ローマ字氏名： (Yong Kim)

研究協力者氏名： ジェームス ビブ(米国 アラバマ大学)
ローマ字氏名： (James A Bibb)

研究協力者氏名： ヨンソク オー(韓国 大邱・慶北科学技術院 (DGIST))
ローマ字氏名： (Yong-Seok Oh)

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。