

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 11 日現在

機関番号：82406

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500304

研究課題名（和文） ERK2 標的遺伝子欠損マウスを用いた脳機能における ERK2 の役割の解明

研究課題名（英文） Study for the Function of ERK2 in the Brain Using ERK2 Conditional Knockout Mouse

研究代表者

佐藤 泰司（SATO YASUSHI）

防衛医科大学校・病院・講師

研究者番号：10505267

研究成果の概要（和文）：細胞外シグナル制御キナーゼ（ERK）2は脳機能において重要な役割を果たしていると考えられるが、その詳細はよく解っていない。当該研究では ERK2 が中枢神経系で欠損したマウスを作製し、その脳機能の異常を包括的に解析した。その結果、このマウスは社会性行動の異常など、顕著な自閉症様行動を示すことが判明した。この結果は ERK2 の異常が自閉症の発症と何らかの関係があることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：Signaling through extracellular signal-regulated kinase (ERK) is important in multiple signal transduction networks in the central nervous system (CNS). However, the specific role of ERK2 in *in vivo* brain functions is not fully understood. Here we show that ERK2 play a critical role in regulating social behaviors as well as cognitive and emotional behaviors in mice. To study the brain function of ERK2, we employed a conditional, region-specific, genetic approach to target *Erk2* using the Cre/loxP strategy with a *nestin* promoter-driven *cre* transgenic mouse line to induce recombination in the CNS. The resulting *Erk2* conditional knockout (CKO) mice, in which *Erk2* was abrogated specifically in the CNS, exhibited marked anomalies in multiple aspects of social behaviors related to facets of autism-spectrum disorders (ASD). Our findings suggest that ERK2 has complex and multiple roles in the CNS, with important implications for human psychiatric disorders characterized by deficits in social behaviors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：ERK、神経、細胞内情報伝達、神経幹細胞、分化・増殖、自閉症、育児

#### 1. 研究開始当初の背景

神経細胞間の情報のやり取りを制御する ERK2 というタンパク質は、各種神経・精神疾患との関連が従前より示唆されているが、そのメカニズムは解明されていなかった。

#### 2. 研究の目的

神経機能における ERK の役割を包括的に解析することを目的とした。

#### 3. 研究の方法

ERK2 が中枢神経系において欠損したマウス (ERK2 コンディショナルノックアウトマウス) を作出し、形態学的、生化学的、行動学的手法などを用いて神経機能の異常を解析した。

#### 4. 研究成果

ERK2 コンディショナルノックアウトマウスは野生型マウスと比較して記憶・学習能力が劣るだけでなく、他のマウスに対して攻撃的になったり、無関心になってバラバラに行動するなど、社会性行動にも大きな異常があることが解った。これらの異常行動はヒトにおける自閉症の行動と酷似しており、自閉症と ERK2 の関係が推察された。自閉症は脳の発達障害の一つで、うまく人間関係が作れなくなったり、同じ行動を繰り返したりするなどの特徴がある。国内では 1 千人に 2～3 人の割合で発症しているとされる。自閉症の完治は現状では困難であり、家族にとって経済的・心理的な負担がかかり、大きな社会問題と化している。自閉症は複数の遺伝的な要因が重なっていると考えられ、関係する様々な遺伝子が報告されているが、今回関連が発見された ERK2 は関係が指摘されている多くの因子と密接な関係があり、共通要因となっている可能性がある。さらに、ERK2 コンディショナルノックアウトマウスのメスは、出産はできるものの、育児をすることができず、仔がほとんど死んでしまうことが解った。今回の結果は自閉症や育児放棄のメカニズムの解明や治療法の開発につながることを期待される。

#### 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 16 件)

- ① Yonamine R., Satoh Y., Kodama M., Araki Y., Kazama T. Co-administration of

Hydrogen Gas as Part of the Carrier Gas Mixture Suppresses Neuronal Apoptosis and Subsequent Behavioral Deficits Caused by Neonatal Exposure to Sevoflurane in Mice. *Anesthesiology* (2013) 118 (1) 105-113. 査読有。  
doi:10.1097/ALN.0b013e318275146d

- ② 佐藤泰司 遠藤昌吾 MAPK カスケード、Clinical Neuroscience 「神経系の MAP キナーゼ」2013, Vol 31, 649. 査読無。  
URL:https://www.chugaiigaku.jp/modules/shop/index.php?main\_page=product\_info&products\_id=1357&PHPSESSID=45c0649080e6cbc570e285dc7e914f81

- ③ 佐藤泰司 MAPK カスケード、自閉症と ERK、Clinical Neuroscience 「神経系の MAP キナーゼ」2013, Vol 31, 692-694. 査読無。  
URL:https://www.chugaiigaku.jp/modules/shop/index.php?main\_page=product\_info&products\_id=1357&PHPSESSID=45c0649080e6cbc570e285dc7e914f81

- ④ Otsubo Y., Satoh Y., Kodama M., Araki Y., Satomoto M., Sakamoto E., Pagès G., Pouysségur J., Endo S., Kazama T. Mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia is impaired in mice deficient for ERK2 in the central nervous system. *PAIN* (2012) 153 2241-2252. 査読有。  
doi:10.1016/j.pain.2012.07.020.

- ⑤ Takeuchi A., Taguchi M., Satoh Y., Ishida M., Takeuchi M. Bilateral orbital inflammation following intravesical Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy for bladder cancer. *Japanese J. Ophthalmology. Jpn J Ophthalmol.* (2012) 56 (2) 187-189. 査読有。  
doi: 10.1007/s10384-012-0120-0.

- ⑥ Hiramoto T., Kang G., Suzuki G., Satoh Y., Kucherlapati R., Watanabe Y., Hiroi N. Tbx1: identification of a 22q11.2 gene as a risk factor for autism spectrum disorder in a mouse model. *Hum Mol Genet.* (2011) 20 (24) 4775-4785. 査読有。  
doi: 10.1093/hmg/ddr404.

- ⑦ Kodama M., Satoh Y., Otsubo Y., Araki Y., Yonamine R., Masui K., Kazama T.

- Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *Anesthesiology* (2011) 115 (5) 979-1002. 査読有。  
doi: 10.1097/ALN.0b013e318234228b
- ⑧ 佐藤泰司、遠藤昌吾 シナプスにおける ERK シグナリングの役割、*生体の科学*、2010, Vol 61, 460-461. 査読無。  
URL:http://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=33580
- ⑨ 佐藤泰司、遠藤昌吾 神経系における MEK1/2 の機能、*生体の科学*、2010, Vol 61, 462-463. 査読無。  
URL:http://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=33580
- ⑩ Maekawa H., Matsunobu T., Satoh Y., Kurioka T., Nakamura A., Iwakami N., Shiotani A. Protective effects of neurotrophic agent T-817MA agent inner ear barotraumas in the guinea pig. *J. Pharmacol. Sci.* (2011) 117 (1) 67-70. 査読有。  
doi.org/10.1254/jphs.11033SC
- ⑪ Kurita A, Matsunobu T, Satoh Y., Ando T, Sato S, Obara M, Shiotani A. Targeted gene transfer into rat facial muscles by nanosecond pulsed laser-induced stress waves. *J Biomed Opt.* (2011) 16 (9) 098002. 査読有。  
doi: 10.1117/1.3628313.
- ⑫ Satoh Y., Endo S., Nakata T., Kobayashi Y., Yamada K., Ikeda T., Takeuchi A., Hiramoto T., Watanabe Y., Kazama T. ERK2 contributes to the control of social behaviors in mice. *J. Neuroscience.* (2011)31(33)11953-67. 査読有。  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2349-11.2011.
- ⑬ Satoh Y., Kobayashi Y., Takeuchi A., Pages G., Pouyssegur J., Kazama T. Deletion of ERK1 and ERK2 in the CNS causes cortical abnormalities and neonatal lethality: *Erk1* deficiency enhances the impairment of neurogenesis in *Erk2*-deficient mice. *J. Neuroscience.* (2011)31(3):1149-55 査読有。  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2243-10.2011.
- ⑭ Sato T, Shimazaki T, Naka H, Fukami S, Satoh Y., Okano H, Lax I, Schlessinger J, Gotoh N., *FRS2 $\alpha$*  regulates Erk levels to control a self-renewal target *Hes1* and proliferation of FGF-responsive neural stem/progenitor cells. *Stem Cells.* (2010) 28(9):1661-73. 査読有。  
doi: 10.1002/stem.488.
- ⑮ Watanabe S, Matsuo H, Kobayashi Y, Satoh Y., Fujita M, Nakayama A, Aizawa Y, Shinomiya N, Suzuki S. Transient degradation of myelin basic protein in the rat hippocampus following acute carbon monoxide poisoning. *Neurosci Res.* (2010) 68(3):232-40. 査読有。  
doi: 10.1016/j.neures.2010.07.2029.
- ⑯ Satoh Y., Sato S., Saitoh D., Tokuno S., Hatano B., Shimokawaji T., Kobayashi H., Takishima K. Pulmonary blast injury in mice: a novel model for studying blast injury in the laboratory using laser-induced stress waves, *Lasers Surg. Med.* (2010) 42(4):313-8. 査読有。  
doi: 10.1002/lsm.20899.
- [学会発表] (計 12 件)
- ① Adachi T., Nanba T., Satoh Y., Ayaori M., Shiraiishi Y., Arai-Nakaya Y., Endo S., Hakuno D., Yada H., Isoda K., Endo S., Kujiraoka T. Deletion of hepatic ERK2 decreased the SERCA2 expressions, which can account for vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in metabolic stress. 11<sup>th</sup> International symposium on mechanisms of vasolidation (MOVD 2013), Oct 4-6, 2013, チューリッヒ、スイス
- ② 佐藤泰司、動物実験によって暴かれた麻酔薬の未知の毒性-麻酔薬の神経発達への影響-、シンポジウム「脳を護る」招待講演、日本麻酔科学会第 60 回学術集会、2013. 5. 23-25、札幌
- ③ Kujiraoka T., Satoh Y., Ayaori M., Shiraiishi Y., Nakaya Y., Endo S., Hakuno D., Isoda K., Adachi T. Hepatic ERK suppresses endothelial dysfunction with the alleviation of hepatosteatosis and metabolic remodeling in mice fed high-fat and high-sucrose diet. 欧州心臓学会議 2012(ESC2012), Aug 25-29, 2012, ミュンヘン、ドイツ
- ④ Kujiraoka T., Satoh Y., Ayaori M., Shiraiishi Y., Nakaya Y., Endo S., Hakuno D., Isoda K., Adachi T. Hepatic ERK2 deficiency develops hepatosteatosis with decreased expression of SERCA2, which can account for metabolic remodeling and endothelial dysfunction. 米国心臓病学会議 2012(AHA 2012), Nov 3-7, 2012、ロサンゼルス、米国
- ⑤ Otsubo Y., Satoh Y., Kodama M., Araki

Y., Endo S, Kazama T. Mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia is impaired in mice deficient for ERK2 in the central nervous system. 世界疼痛学会 2012(IASP 2012), Aug 27-31, 2012, ミラノ、イタリア

- ⑥ 佐藤泰司、セボフルラン研究の最前線、日本麻酔科学会第 59 回学術集会 (アボット製薬/丸石製薬 ランチョンセミナー)、2012. 6. 7-9、神戸
- ⑦ Kodama M., Satoh Y., Otsubo Y., Araki Y., Yonamine R., Kazama T. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. 第 63 回米国麻酔会議、Oct. 15-19, 2011, シカゴ、米国
- ⑧ Kurioka T, Matsunobu T, Kurita A, Kamide D, Satoh Y., Kanzaki S, Ando T, Akiyama T, Sato S, Shiotani A. Advanced Gene Transfer Into The Inner Ear by the Use of Laser Induced Stress Wave (LISW). 34th MidWinter Meeting, Association for Research in Otolaryngology, Feb 19-23, 2011、バルチモア、米国
- ⑨ Kujiraoka T., Satoh Y., Ayaori M, Hakuno D., Endo S., Niida T., Isoda K., Adachi T. Hepatic ERK protects from endothelial dysfunction with the suppression of hepatic steatosis in mice fed high-fat and high-sucrose diet. 第 84 回米国心臓協会学術集会、Nov. 12-16, 2011、オーランド、米国
- ⑩ 佐藤泰司 発達期の脳と麻酔薬 (招請講演) 日本臨床麻酔学会第 31 回大会、2011. 11. 3-5、沖縄
- ⑪ 佐藤泰司 発達期の脳とセボフルラン (アボット製薬/丸石製薬 ランチョンセミナー) 日本小児麻酔学会第 17 回大会、2011. 9. 23, 24、大阪
- ⑫ 佐藤泰司 新生仔マウスへのセボフルラン麻酔は自閉症様行動を誘発する---小児麻酔と自閉症の関係を考える Neonatal Exposure to Sevoflurane Induces Autistic-Like Behaviors in Mice 日本麻酔科学会第 57 回学術集会。2010. 6. 3-5、福岡

[図書] (計 1 件)

- ① Nibuya M., Tanaka T., Satoh Y., Nomura S. Psychobiological aspects of stress: resilient life through successful allostasis. In: Post-Traumatic Stress Disorder

(PTSD): Causes, Symptoms and Treatment. (NOVA Science Publishers, New York, (2010) 141-157.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 全身麻酔薬と、水素とを組み合わせる、医薬

発明者: 風間富栄、佐藤泰司、与那嶺龍二

権利者: 丸石製薬株式会社

種類: 特許

番号: 100077012

出願年月日: 25 年 5 月 30 日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 泰司 (SATO H YASUSHI)

防衛医科大学校・病院・講師

研究者番号: 10505267

(2) 研究分担者

遠藤 昌吾 (ENDO SHOGO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療

センター研究所・老化制御研究チーム・研

究部長

研究者番号: 60192514

足立 健 (ADACHI TAKESHI)

防衛医科大学校・医学教育学部医学科専門

課程・教授

研究者番号: 50231931