

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 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659012

研究課題名（和文） 統合失調症の脳脆弱性における脂肪酸結合蛋白質の役割

研究課題名（英文） Role of fatty acid-binding protein in the brain vulnerability in schizophrenia

研究代表者 福永 浩司 (FUKUNAGA KOHJI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90136721

研究成果の概要（和文）：H-FABP がドパミン D2 受容体 long 型 (D2LR) と in vivo において結合することを見出した。H-FABP 欠損マウスは高架式十字迷路で不安様行動が亢進し、新規物体認知試験では認知機能障害が見られた。認知機能障害は帯状回皮質における CaMKII の活性低下と相関し、DHA 摂食により認知機能障害は改善された。このことは CaMKII の低下が認知機能障害に関与することを示唆している。H-FABP 欠損マウスは統合失調症の脳脆弱性における FABP の役割を明らかにするために有用である。

研究成果の概要（英文）：H-FABP is associated with D2L receptor in vivo. H-FABP null mice showed increased anxiety and impaired cognitive behavior. The impaired cognitive behavior was associated with decreased CaMKII activities in the cingulate cortex and DHA diet improved the impaired cognitive behaviors in H-FABP null mice. Thus, the decreased CaMKII activity likely mediates impairments of cognitive function in H-FABP null mice. H-FABP null mice are useful to define the role of FABP in the vulnerable of schizophrenia brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	0	1,700,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	300,000	3,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：薬理学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の患者へのオメガ3系多価不飽和脂肪酸の投与は認知機能と予後を改善する。また、患者死後脳では大脳皮質での多価不飽和脂肪酸含量が低下している。しかし、多価不飽和脂肪酸の高次脳機能に対する作用機序は不明であり、統合失調症臨界期における抗精神病薬の有効性と予後を予測する因子としての多価不飽和脂肪酸の役割は不明である。私達は脳に高発現する心臓型脂肪酸結合蛋白質 (H-FABP) がドパミン D2L (long 型) 受容体の細胞内第三ループに結合することを発見した。H-FABP はアラキドン酸、ドコサヘキサエン酸 (DHA) などの多価不飽和脂肪酸の細胞内輸送に関わる蛋白質である。私達は H-FABP 欠損マウスにおいて D2 受容体の機能が低下して、情動行動異常と認知機能障害を示すことを確認した (Shioda, J. Neurosci 2010;30:3146)。

2. 研究の目的

本研究では統合失調症の脳脆弱性に多価不飽和脂肪酸がどのように関与するのか、また DHA の症状改善効果に医学的根拠があるのか H-FABP 欠損マウスを用いて明らかにする。また、H-FABP 欠損マウスの認知機能障害と不安様行動のメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

H-FABP の細胞機能における役割を明らかにするために、D2L 受容体を安定に発現する neuro-2A 細胞に H-FABP を共発現させ、D2 受容体アゴニストであるキンピロール刺激による ERK の活性化反応について調べる。つぎに、H-FABP 欠損マウスにおける認知機能障害に対する DHA 摂食の影響を検討する。DHA 欠乏食と DHA 含有食を生後直後から2か月間摂取させ、認知機能に対する効果を検討する。DHA の認知機能改善機序を明らかにするために、海馬における CaMKII、PKC、ERK のリン酸化反応を免疫ブロット法で検討する。

4. 研究成果

D2 受容体刺激による ERK 活性化反応はドパミン神経の生存や神経突起伸展に関与している。最初に、H-FABP の D2 受容体の ERK シグナル伝達に対する役割について検討した。D2L 受容体を安定に発現する neuro-2A 細胞に H-FABP を発

現すると、キンピロール刺激による ERK の活性は非発現細胞に比べて有意に亢進した。また、D2L 受容体発現細胞では神経突起伸展が促進されることから、H-FABP も D2 受容体を介する神経分化作用に関与すると考えられる。

次に、H-FABP の認知機能障害に対する DHA 摂取の影響を検討した。新規物体認識試験において H-FABP 欠損マウスは認知機能障害が観察され、この障害は DHA 摂取で有意に完全された。認知機能改善のメカニズムを明らかにするために、海馬における CaMKII、PKC、ERK の活性をリン酸化反応を指標にして調べた。DHA 摂取は欠乏食に比べて、CaMKII、PKC、ERK のリン酸化反応を有意に上昇させ、DHA の認知機能改善作用にはこれらにプロテインキナーゼの活性化反応が関与していた。

さらに、H-FABP 欠損マウスに不安様行動のメカニズムを追究するために、扁桃体における CaMKII の活性を測定した。その結果、扁桃体において CaMKII 活性は著しく上昇していることが見出された。今後は不安様行動に海馬での D2 受容体機能異常が関わるか検討する予定である。

本研究により H-FABP 欠損により、認知機能と情動行動異常が関与することが示された。さらに、DHA 摂取が欠損マウスにおいても認知機能を改善することから、H-FABP は直接 DHA の細胞内輸送や作用に関与しないことが示された。H-FABP 欠損マウスは脳脆弱性における FABP の機能を解明するために有用なモデルである。今後は D2 受容体機能異常との関連を追及する予定である。

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 33 件)

1. Tagashira H, Bhuiyan S, Shioda N, Fukunaga K. Distinct cardioprotective effects of 17β -estradiol and dehydroepiandrosterone on pressure overload induced hypertrophy in ovariectomized female rats. Menopause. 2011 Dec;18(12):1317-26. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21844826>

2. Oyagi A, Moriguchi S, Nitta A, Murata K, Oida Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Fukunaga K, Hara H. Heparin-binding EGF-like growth

factor is required for synaptic plasticity and memory formation. *Brain Res.* 2011 Oct 24; 1419: 97-104. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21945083>

3. Shioda N, Moriguchi S, Oya T, Ishii Y, Shen J, Matsushima T, Nishijo H, Sasahara M, Fukunaga K. Aberrant hippocampal spine morphology and impaired memory formation in neuronal platelet-derived growth factor beta-receptor lacking mice. *Hippocampus.* 2011 Oct 13. 査読有
doi: 10.1002/hipo.20973.

4. Lu YM, Huang J, Shioda N, Fukunaga K, Shirasaki Y, Li XM, Han F. CaMKII δ B mediates aberrant NCX1 expression and the imbalance of NCX1/SERCA in transverse aortic constriction-induced failing heart. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24724. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931829>

5. Shioda N, Yamamoto Y, Owada Y, Fukunaga K. Dopamine D2 receptor as a novel target molecule for heart-type fatty acid binding protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2011 Jun;31(3):125-30. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800703>

6. Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Moriguchi S, Fukunaga K. Neurochemical mechanisms of a novel Alzheimer's disease therapeutics on improvement of cognition and depressive behavior. *Yakugaku Zasshi.* 2011 Apr;131(4):505-11. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467789>

7. Tokuyama S, Fukunaga K. Establishment of "evidence based medicine" for the treatment of cerebral stroke--bridging basic and clinical sciences. *Yakugaku Zasshi.* 2011 Apr;131(4):503-4. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467788>

8. Moriguchi S, Yamamoto Y, Ikuno T, Fukunaga K. Sigma-1 receptor stimulation by dehydroepiandrosterone ameliorates cognitive impairment through activation of CaM kinase II, protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase in olfactory bulbectomized mice. *J Neurochem.* 2011 Jun;117(5):879-91. 査読有

doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07256.x.

9. Han F, Chen YX, Lu YM, Huang JY, Zhang GS, Tao RR, Ji YL, Liao MH, Fukunaga K, Qin ZH. Regulation of the ischemia-induced autophagy-lysosome processes by nitrosative stress in endothelial cells. *J Pineal Res.* 2011 Aug; 51(1):124-35. 査読有
doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00869.x.

10. Shioda N, Fukunaga K. Functional roles of constitutively active calcineurin in delayed neuronal death after brain ischemia. *Yakugaku Zasshi.* 2011 Jan;131(1):13-20. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212608>

11. Shioda N, Beppu H, Fukuda T, Li E, Kitajima I, Fukunaga K. Aberrant calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) activity is associated with abnormal dendritic spine morphology in the ATRX mutant mouse brain. *J Neurosci.* 2011 Jan 5;31(1):346-58. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21209221>

12. Bhuiyan MS, Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor signaling by endogenous ligands for cardioprotection. *Expert Opin Ther Targets.* 2011 Feb;15(2):145-55. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21204730>

13. Han F, Tao RR, Zhang GS, Lu YM, Liu LL, Chen YX, Lou YJ, Fukunaga K, Hong ZH. Melatonin ameliorates ischemic-like injury-evoked nitrosative stress: Involvement of HtrA2/PED pathways in endothelial cells. *J Pineal Res.* 2011 Apr; 50(3): 281-91. 査読有
doi: 10.1111/j.1600-079X.2010.00838.x.

14. Zhang GS, Ye WF, Tao RR, Lu YM, Shen GF, Fukunaga K, Huang JY, Ji YL, Han F. Expression profiling of Ca(2+)/calmodulin-dependent signaling molecules in the rat dorsal and ventral hippocampus after acute lead exposure. *Exp Toxicol Pathol.* 2010 Dec 30. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195594>

15. Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K.

Sigma-1 receptor stimulation with fluvoxamine activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of ovariectomized rats with abdominal aortic banding. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jan 15;650(2-3):621-8. 査読有

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21044620>

16. Nogami T, Beppu H, Tokoro T, Moriguchi S, Shioda N, Fukunaga K, Ohtsuka T, Ishii Y, Sasahara M, Shimada Y, Nishijo H, Li E, Kitajima I. Reduced expression of the ATRX gene, a chromatin-remodeling factor, causes hippocampal dysfunction in mice. *Hippocampus*. 2011 Jun;21(6):678-87. 査読有
doi: 10.1002/hipo.20782.

17. Kajihara R, Fukushige S, Shioda N, Tanabe K, Fukunaga K, Inui S. CaMKII phosphorylates serine 10 of p27 and confers apoptosis resistance to HeLa cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Oct 22;401(3):350-5. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851109>

18. Moriguchi S, Oomura Y, Shioda N, Han F, Hori N, Aou S, Fukunaga K. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C activities mediate extracellular glucose-regulated hippocampal synaptic efficacy. *Mol Cell Neurosci*. 2011 Jan;46(1):101-7. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807573>

19. Tagashira H, Bhuiyan S, Shioda N, Hasegawa H, Kanai H, Fukunaga K. Sigma-1-receptor stimulation with fluvoxamine ameliorates transverse aortic constriction-induced myocardial hypertrophy and dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Nov;299(5):H1535-45. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802134>

20. Bhuiyan MS, Tagashira H, Shioda N, Fukunaga K. Targeting sigma-1 receptor with fluvoxamine ameliorates pressure-overload-induced hypertrophy and dysfunctions. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Oct;14(10):1009-22. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722474>

21. Shioda N, Takeuchi Y, Fukunaga K. Advanced research on dopamine signaling to develop drugs for the treatment of mental disorders: proteins interacting with the third cytoplasmic loop of dopamine D2 and D3 receptors. *J Pharmacol Sci*. 2010;114(1):25-31. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716856>

22. Shirai Y, Kouzuki T, Kakefuda K, Moriguchi S, Oyagi A, Horie K, Morita SY, Shimazawa M, Fukunaga K, Takeda J, Saito N, Hara H. Essential role of neuron-enriched diacylglycerol kinase (DGK), DGKbeta in neurite spine formation, contributing to cognitive function. *PLoS One*. 2010 Jul 15;5(7):e11602. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657643>

23. Bhuiyan MS, Tagashira H, Fukunaga K. Dehydroepiandrosterone-mediated stimulation of sigma-1 receptor activates Akt-eNOS signaling in the thoracic aorta of ovariectomized rats with abdominal aortic banding. *Cardiovasc Ther*. 2011 Aug;29(4):219-30. 査読有
doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00196.x.

24. Yamamoto Y, Shioda N, Han F, Moriguchi S, Fukunaga K. Donepezil-induced neuroprotection of acetylcholinergic neurons in olfactory bulbectomized mice. *Yakugaku Zasshi*. 2010 May;130(5):717-21. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460870>

25. Bhuiyan S, Fukunaga K. Stimulation of Sigma-1 receptor by dehydroepiandrosterone ameliorates hypertension-induced kidney hypertrophy in ovariectomized rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010 Mar;235(3):356-64. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404054>

26. Lu YM, Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Fukunaga K. Transcriptional upregulation of calcineurin A β by endothelin-1 is partially mediated by calcium/calmodulin-dependent protein kinase II δ 3 in rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2010 May-Jun;1799(5-6):429-41. 査読有

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215061>

27. Takao K, Tanda K, Nakamura K, Kasahara J, Nakao K, Katsuki M, Nakanishi K, Yamasaki N, Toyama K, Adachi M, Umeda M, Araki T, Fukunaga K, Kondo H, Sakagami H, Miyakawa T. Comprehensive behavioral analysis of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV knockout mice. *PLoS One*. 2010 Mar 1;5(3):e9460. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209163>

28. Sanda M, Ohara N, Kamata A, Hara Y, Tamaki H, Sukegawa J, Yanagisawa T, Fukunaga K, Kondo H, Sakagami H. Vezatin, a potential target for ADP-ribosylation factor 6, regulates the dendritic formation of hippocampal neurons. *Neurosci Res*. 2010 Jun;67(2):126-36. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188128>

29. Shioda N, Yamamoto Y, Watanabe M, Binas B, Owada Y, Fukunaga K. Heart-type fatty acid binding protein regulates dopamine D2 receptor function in mouse brain. *J Neurosci*. 2010 Feb 24;30(8):3146-55. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181611>

30. Hosokawa T, Saito T, Asada A, Fukunaga K, Hisanaga S. Quantitative measurement of in vivo phosphorylation states of Cdk5 activator p35 by Phos-tag SDS-PAGE. *Mol Cell Proteomics*. 2010 Jun;9(6):1133-43. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097924>

31. Shioda N, Yamamoto Y, Han F, Moriguchi S, Yamaguchi Y, Hino M, Fukunaga K. A novel cognitive enhancer, ZSET1446/ST101, promotes hippocampal neurogenesis and ameliorates depressive behavior in olfactory bulbectomized mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Apr;333(1):43-50. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068029>

32. Han F, Lu YM, Hasegawa H, Kanai H, Hachimura E, Shirasaki Y, Fukunaga K. Inhibition of dystrophin breakdown and endothelial nitric-oxide synthase

uncoupling accounts for cytoprotection by 3-[2-[4-(3-chloro-2-methylphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6-dimethoxy-1-(4-imidazolylmethyl)-1H-indazole dihydrochloride 3.5 hydrate (DY-9760e) in left ventricular hypertrophied Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Feb;332(2):421-8. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19889795>

33. Bhuiyan MS, Fukunaga K. Characterization of an animal model of postmenopausal cardiac hypertrophy and novel mechanisms responsible for cardiac decompensation using ovariectomized pressure-overloaded rats. *Menopause*. 2010 Jan-Feb;17(1):213-21. 査読有
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19741553>

[学会発表] (計 13 件)

1. 福永浩司、「肥大心筋細胞における Sigma-1 受容体による細胞内カルシウム制御」、第 21 回日本循環薬理学会、Dec. 2, 2011、岡山

2. K. Fukunaga, S. Moriguchi, Y. Yamamoto, N. Shioda, “Stimulation of sigma-1 receptor improves cognitive functions through CaMKII activation”, *Neuroscience* 2011, Nov. 12-16, 2011, Washington, DC, USA

3. 福永浩司、塩田倫史、別府秀幸、北島勲、「ATRX 変異精神遅滞マウスにおけるスパイン形態異常」、第 54 回日本神経化学学会大会、Sep. 26-28, 2011、石川

4. 森口茂樹、矢吹悌、福永浩司、「MPTP 処置パーキンソン病モデルマウスにおける認知機能障害と CaM キナーゼ II 活性低下の関連性」、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、Sep. 15-17, 2011、東京

5. 福永浩司、Md. Shenuarin Bhuiyan、「バナジウム化合物の心臓保護薬としての有用性」、日本薬学会 第 131 年会 Mar. 28-31, 2011、静岡

6. 森口茂樹、山本由似、生野達也、福永浩司、「DHEA 処置によるシグマ 1 受容体の活性化は嗅球摘出マウスにおける認知機能障害を CaMKII、PKC、ERK の活性化を介して改善する」、日本薬理学会年会、Mar. 22-24, 2011、横浜

7. Kohji Fukunaga, Hideaki Tagashira. "Downregulation of cardiac sigma-1 receptor in transverse aortic constriction (TAC)-induced cardiac hypertrophy", The 9th Japan-Korea joint Symposium on Brain Sciences, and Cardiac and Smooth Muscles, Nov. 25-28, 2010、Keitenkaku & Hokusui-kan, Kagoshima, Japan

8. 福永浩司、竹内有輔、塩田倫史、「脂肪酸結合蛋白質の新しい標的分子としてのドパミン D2 受容体」、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会、Sep. 15-17, 2010、仙台

9. Kohji Fukunaga, Yui Yamamoto, Shigeki Moriguchi and Norifumi Shioda. "A novel cognitive enhancer, Spino[Imidazo[1,2-A]Pyridine-3,2-Indan]-2(3H)-One (ZSET1446), promotes hippocampal neurogenesis and ameliorates depressive behavior in olfactory bulbectomized mice.", International Conference on Alzheimer's Disease, Jul. 10-15, 2010, Hawaii, USA

10. Shigeki Moriguchi, Yui Yamamoto, Norifumi Shioda and Kohji Fukunaga. "Memantine ameliorates the impairment of hippocampal long-term potentiation in olfactory bulbectomized mice.", International Conference on Alzheimer's Disease, Jul. 10-15, 2010, Hawaii, USA

11. Kohji Fukunaga, Norifumi Shioda, Hideaki Tagashira, Shenuarin Md Bhuiyan. "Dysregulation of PP1 and CaMKII activities accounts for abnormal dendritic spine formation in ATRX mental retardation mice", The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Jun. 14-18, 2010, Kyoto, Japan

12. 福永浩司、塩田倫史、山本由似、森口茂樹、「新規アルツハイマー治療薬の認知機能改善とうつ症状改善作用の神経機序」、日本薬学会 第 130 年会、Mar. 28-30, 2010、岡山

13. 森口茂樹、福永浩司、「CaM キナーゼ II とプロテインキナーゼ C の活性化を介した PAF による海馬シナプス伝達の増強」、第 83 回日本薬理学会年会、Mar. 16-18, 2010、大阪

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~yakuri/yakuri_top.html

5. 研究組織

6.

(1) 研究代表者

福永 浩司 (FUKUNAGA KOHJI)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：90136721

(2) 研究分担者

森口 茂樹 (MORIGUCHI SHIGEKI)
東北大学・大学院薬学研究科・講師
研究者番号：70374949

(3) 連携研究者

()

研究者番号：