

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：16301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659567

研究課題名（和文） DNAチップを用いた間歇型一酸化中毒への進展を予測する指標作成のための研究

研究課題名（英文）

Gene expression studies in delayed carbon monoxide encephalopathy rat model.

研究代表者

上野 修一（Ueno Shuichi）

愛媛大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80232768

研究成果の概要（和文）：

急性一酸化炭素中毒から一旦回復した後の間歇型一酸化炭素中毒の原因は不明である。今回、ラットを用い間歇型一酸化炭素中毒モデルを作成し、その行動変化および脳内の遺伝子発現変化を網羅的に DNA チップを用い調べた。受動的回避行動試験では、2 週間後から有意な障害が認められモデル動物となることを確認した。このラットを 3 週間後断頭し、海馬での遺伝子発現を DNA チップを用いてコントロールラットと比較して調べたが、遺伝子発現に有意な変化は確認できなかった。今後、例数を増やし検討する予定である。

研究成果の概要（英文）：

Delayed carbon monoxide encephalopathy is a serious organic brain disorder but its mechanism is not known yet. In this study, we made the delayed carbon monoxide encephalopathy rat model and analyzed the behavior with passive avoidance test and gene expressions with DNA chip. The latencies in passive-avoidance test were significantly shorter two weeks after carbon monoxide treatment. However, there were no gene expressional changes in the hippocampus three weeks after treatment. Further studies should be needed to clarify it.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,800,000 | 840,000 | 3,640,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：一酸化炭素、遅発性神経細胞障害、ラット、受動的回避試験、DNA チップ

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素 (CO) 中毒による年間死亡数は 2000 名を越えわが国の薬毒物死の半数以上と最も多い。CO 中毒者のうち、10-30%は、いったん意識障害から回復しても遅発性に神経精神症状を来とし、間歇型 CO 中毒と診断され、予後不良となる。なぜ、一旦症状が改善した後に遅発性脳症を起こすのかについての原因はまだ不明であり、間歇型 CO 中毒を起こす徴候を予測する指標もない。

2. 研究の目的

今回の研究の目的は、間歇型 CO 中毒モデルラットを作成し、このモデルラット脳内の遺伝子発現変化を、正常ラットと DNA チップを用いて網羅的に調べることにより、間歇型 CO 中毒の病態を明らかにすることである。

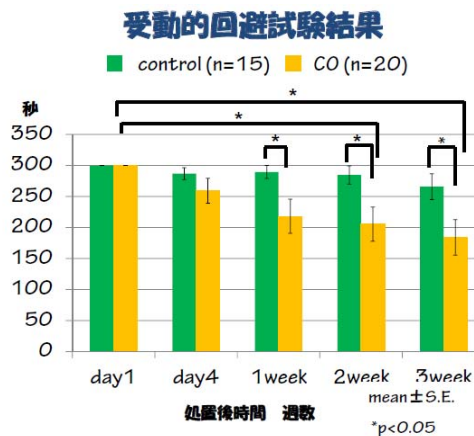
3. 研究の方法

対象として、6 週のウィスター系雄ラットを用いる。CO 暴露前日に受動的回避行動試験を行った後に、ガス分布が均一で換気可能な特殊な飼育箱を用い、0.1%の CO 混合気を約 1 時間吸入し意識消失させ間歇型 CO 中毒モデルラットを作成する。その後、数日後から 3 週間にわたり、継続的に体重測定し、受動的回避試験の潜伏時間を測定する。処置後 3 週間後に、ジエチルエーテル麻酔下にて断頭し、脳を摘出し、前頭葉、側頭葉、線条体、視床、海馬、中脳、橋、小脳、嗅脳の 9 カ所に分け total RNA 分画を常法により抽出し保存する。CO 暴露しない正常対照群も同様に 3 週間行動観察し、断頭後、total RNA 分画を保存する。CO 暴露群および正常対照群の海馬から抽出した total RNA 分画を DNA チップによる解析に回す。その結果に基づき、各組織での遺伝子発現量を real-time PCR 法を用いて解析し、間歇型 CO 中毒の病態を明らかにすることとした。

4. 研究成果

今回の CO 暴露により、受動的回避試験の潜伏時間は、2 週間後より有意に低下し、CO による遅発性中毒動物モデルが作成できたと判断した。そして、3 週間後に摘出した脳組織のうち、虚血性変化に最も弱く、ヒトでも障害されているとされる海馬を用いて、DNA チップにて解析した (n=3)。しかしながら、有意な変

化を示す遺伝子は確認できず、今後、さらに例数を増やして解析することが必要であると考えられた。



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. Y. Sangatsuda, M. Nakamura, A. Tomiyasu, A. Deguchi, Y. Toyota, Y. Goto, I. Nishino, S. Ueno, A. Sano. Heteroplasmic m.1624C>T mutation of the mitochondrial tRNA^{Val} gene in a proband and his mother with repeated consciousness disturbances. *Mitochondrion* 12: 617-622, 2012 (査読有)
2. M. Nakataki, J. Iga, S. Numata, E. Yoshimoto, K. Kodera, S. Watanabe, H. Song, S. Ueno, T. Ohmori Gene expression and association analysis of the epithelial membrane protein 1 gene in major depressive disorder in the Japanese population. *Neurosci Lett* 489, 126-130, 2011 (査読有)
3. S. Yamamura, M. Abe, M. Nakagawa, S. Ochi, S. Ueno, M. Okada. Different actions for acute and chronic administration of mirtazapine on serotonergic transmission associated with raphe nuclei and their innervation cortical regions. *Neuropharmacology* 60, 550-560, 2011 (査読有)

4. M. Kato, M. Nakamura, M. Ichiba, A. Tomiyasu, H. Shimo, I. Higuchi, S. Ueno, A. Sano. Mitochondrial DNA deletion mutations in patients with neuropsychiatric symptoms. *Neurosci Res.* 69(4):331-336, 2011. (査読有)
5. H. Shimizu, K. Komori, R. Fukuhara, S. Shinagawa, Y. Toyota, T. Kashibayashi, N. Sonobe, T. Matsumoto, T. Mori, T. Ishikawa, K. Hokoishi, S. Tanimukai, S. Ueno, M. Ikeda. Clinical profiles of late-onset semantic dementia, compared with early-onset semantic dementia and late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 11, 46-53, 2011. (査読有)
6. A. Tomiyasu, M. Nakamura, M. Ichiba, S. Ueno, S. Saiki, M. Morimoto, J. Kobal, Y. Kageyama, T. Inui, K. Wakabayashi, T. Yamada, Y. Kanemori, H. H. Jung, H. Tanaka, S. Orimo, Z. Afawi, I. Blatt, J. Aasly, H. Ujike, D. Babovic-Vuksanovic, K. A. Josephs, R. Tohge, G. R. Rodrigues, N. Dupre, H. Yamada, F. Yokochi, K. Kotschet, T. Takei, M. Rudzinska, A. Szczudlik, S. Penco, M. Fujiwara, K. Tojo, A. Sano. Pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A gene in patients with chorea-acanthocytosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 156B(5), 620-631, 2011. (査読有)
7. 清水秀明, 鉾石和彦, 福原竜治, 上野修一 高気圧酸素療法治療中に鏡現象を呈した間歇型一酸化炭素中毒後遺症の一例 *最新精神医学* 16: 349-353, 2011 (査読有)
- high-school. *The International Pediatric Association Congress 2012, Manchester, England, Dec. 5-7, 2012*
2. F. Horiuchi, Y. Oka, N. Takata, N. Takahashi, S. Tanno, Y. Kawasaki, E. Campos, K. Kawabe, T. Tanigawa, S. Ueno Relationship between sleep insufficiency and behavioral/emotional problems. *The International Pediatric Association Congress 2012, Manchester, England, Dec. 5-7, 2012*
3. S. Ochi, M. Abe, Y. Mori, Y. Yoshino, T. Ishimaru, S. Matsuda, S. Ueno Genetical and Clinical study of an Alzheimer's disease Family with Amyloid Precursor Protein (APP) V717L Mutation. *The Society for Neuroscience 2012, New Orleans, USA, Oct. 13-17, 2012*
4. M. Abe, S. Ochi, Y. Mori, Y. Yoshino, T. Ishimaru, S. Matsuda, S. Ueno Distribution of D-3- amino isobutyrate-pyruvate aminotransferase in rat brain. *The Society for Neuroscience 2012, New Orleans, USA, Oct. 13-17, 2012*
5. Two cases of Alzheimer's disease with persecutory delusion effectively improved by medication of paroxetine. R. Fukuhara, T. Matsumoto, I. Kitamura, S. Ueno, M. Ikeda *International Psychogeriatric Association International Meeting 2012, Cairns, Australia, Sep. 7-11, 2012*
6. M. Abe, S. Ochi, M. Okada, S. Ueno Different Actions for 21- Day Administration of Mirtazapine on Serotonergic Transmission Associated with Raphe Nuclei and their Innervation Cortical Regions. *2nd Congress Asian College of Neuropsychopharmacology 2011 Sep 23-24 Seoul, Korea*

[学会発表] (計6件)

1. F. Horiuchi, Y. Oka, N. Takahashi, N. Takata, S. Tanno, Y. Kawasaki, E. Campos, K. Kawabe, T. Tanigawa, S. Ueno Change of sleep habits and sleep problems across kindergarten, primary school, junior and senior

[図書] (計1件)

1. 福原竜治, 上野修一 精神作用物質(治療薬)による幻覚妄想 *脳とこころのプライマリケア 6 幻覚と妄想* (堀口淳 編集), シナジー, 東

京,106-113 ,2011

6. 研究組織

(1)研究代表者

上野 修一 (Ueno Shuichi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80232768

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

吉田 謙一 (Yoshida Kenichi)
東京大学・大学院医学系研究科・公共
健康医学専攻・教授
研究者番号：40166947