

## 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 6 月 21 日現在

機関番号：82502  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23700432  
 研究課題名（和文）胎児期における母体免疫活性化によって引き起こされるドーパミン受容体機能障害の研究  
 研究課題名（英文）Dopamine D2 receptor dysfunction in the extra-striatal region in maternal immune activation rodent model  
 研究代表者  
 大西 新（OH-NISHI ARATA）  
 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員  
 研究者番号：00507014

研究成果の概要（和文）：統合失調症モデル：MIA ラットの線条体外の全脳のドーパミン D2 受容体（D2R）を PET 測定によってイメージングを行った結果、統合失調症患者の報告と同様に前部帯状回において結合能の低下が明らかになった。更にその部位において パルブアルブミン（PV）陽性インターニューロンの減少が確認された。これらの結果から、前部帯状回の D2R 機能障害の背景にあると考えられる PV 陽性インターニューロンの減少は統合失調症において重要な病理である可能性が示唆される。

研究成果の概要（英文）：We investigated D2Rs radio-ligand such as  $^{11}\text{C}$ -FLB457 binding potential in the whole brain of maternal immune activation (MIA) rat model with schizophrenia by micro-PET. We found that statistic of  $^{11}\text{C}$ -FLB457 binding potential in the anterior cingulate cortex (ACC) of MIA rat model was much lower than another extra-striatal regions by micro-PET. In the ACC, both mature dopamine D2 receptor protein expression and parvalbumin (PV) positive interneurons were also decreased. Our finding of MIA model was in agreement with some of previously both PET and postmortem studies with schizophrenia patients. Hence, Our finding of MIA model strongly raise the possibility that D2R and interneuronal alteration in the ACC are one of the important pathology in schizophrenia.

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	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経解剖学・神経病理学

キーワード：統合失調症、ドーパミン受容体、PET

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は思春期後期に発症する精神

疾患であり、認知機能障害（幻覚、幻聴、思考障害など）を主症状とする。統合失調症は人口の1%が発症すると言われているほど、罹患率の高い精神疾患であり、日本国内においても70万人の患者がいると推定されている（平成17年厚生労働省発表）。統合失調症はDA受容体拮抗薬によって症状が緩和されることや、その患者の脳においてDA受容体機能の変調（障害）が起こっていることが陽電子断層法（PET）によって明らかになっている（Okubo Y 1997, Suhara T 2002）。しかし、そのDA受容体機能の変調（障害）の背景にある神経障害が解っていないため、根本的な治療法は確立していない。

一方、統合失調症の基礎研究において胎児期に母体がインフルエンザなどに感染することによって統合失調症発症リスクが2-3倍に増加するという疫学研究結果（Watson CG 1984, Mednick SA 1988, Bagalkote H 2001.）に基づき、統合失調症モデル動物（以後 Maternal immune activation モデル：MIA モデルと呼ぶ）が作成された（Shi L 2003）。このMIAモデル動物（ラット、マウス）は幼弱期には目立った行動障害は無いが、性成熟期（ヒトの思春期後期にあたる）において統合失調症患者に類似した行動障害（特に認知機能障害）を露呈することが報告されている（Shi L 2003, Zuckerman L 2005, Ozawa K 2006, Meyer U 2009）。更に最近、我々はMIAモデルラットの脳をPETによって調べたところ、統合失調症患者と同様に帯状回においてDA受容体リガンドの結合能が低下していることを確認した。これらの研究結果から、近年MIAモデル動物は有力な統合失調症モデルの1つであると考えられている（Meyer U 2005 2010, Brown AS 2010, Boska P 2010）。

上記の知見から、MIAモデル動物（ラット）におけるDA受容体機能障害の背景にある神経障害を明らかにすれば、統合失調症の治療や緩和のために最も有効なDA受容体の作用薬や拮抗薬の投与方法の開発に貢献出来るのではないかと考えられる。

## 2. 研究の目的

統合失調症の有力なモデル動物の1つと考えられている Maternal immune activation (MIA) モデルラットのDA受容体障害部位を陽電子断層法（PET）によって同定し、更にその部位を生化学的手法によって、そのDA受容体障害の背景にある神経細胞の障害を明らかにし、統合失調症の治療法開発に繋が

る新たな病理の発見を目指す。

## 3. 研究の方法

(1) MIAモデルラットに統合失調症の病態の典型的な endophenotype であると考えられているプレパルスインヒビション (PPI) 障害があるか調べることでMIAモデルラットが適切な統合失調症モデルであるか確認する。

(2) MIAモデルラットの線条体外の脳領域を<sup>11</sup>C-FLB457のmicro-PETによってイメージングし、ドーパミンD2様受容体 (D2R) のリガンド結合能を測定し、D2R受容体密度の変化がある部位を同定する。

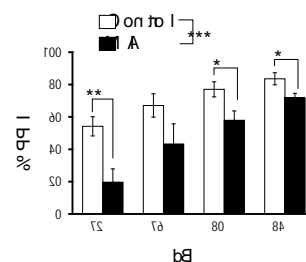
(3) その同定された部位においてD2Rに関連した神経細胞レベルの障害について詳細に検討する。

(4) 上記実験結果について、統合失調症患者の知見を基に議論を行なう。

## 4. 研究成果

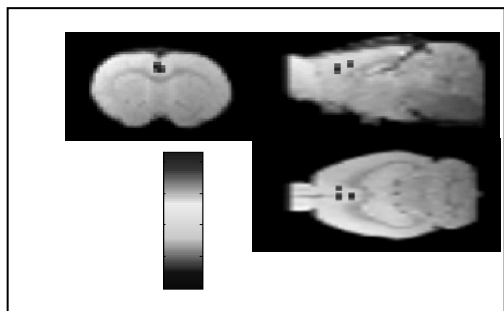
(1) MIAモデルラット及びコントロールラットに驚愕反応として120dB、プレパルスとして72、76、80、84dBの音刺激を行いその驚愕反応について比較した結果、プレパルス；72、80、84dBにおいて、その驚愕反応に統計学的優位差が観察された。このことから、MIAモデルラットはコントロールラットに比べ顕著なPPI機能低下が起こっていることから、適切な統合失調症モデルであると確認された（図1）。

図1



(2) MIAモデルラットの線条体外の前脳について<sup>11</sup>C-FLB457のmicro-PETによってD2Rをイメージングし、SPM解析によってその結合能の変化のある脳部位の同定をした結果、統合失調症患者においても報告されが前部帯状回においてリガンド結合能の低下が確認された(uncorrected P<0.007) (図2)。

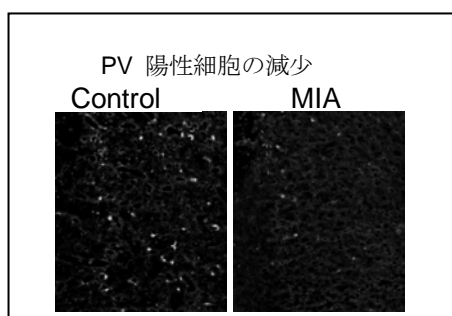
図 2



(黒ドットの部位が<sup>14</sup>C-FLB457の結合低下)

(3) D2R はインターニューロンに多く発現し、その制御に深く関わっていることから、MIA モデルラットの前部帯状回においてドーパミン放出機能について HPLC によって測定した。更にインターニューロンマーカーであるパルブアルブミン (PV) の免疫染色によってその発現量を定量した。その結果、ドーパミン放出機能の増加と PV 陽性細胞の低下が確認された (図 3)。

図 3



(4) 以上の実験結果から、MIA モデルラットの前部帯状回においてドーパミンによるインターニューロン制御が障害されている可能性が示唆される。この病理は、統合失調症患者においても、似た病理が存在することが報告されていることから (Suhara 2002、Benes1991)、今後、前部帯状回におけるインターニューロン機能について詳細な解析を行うことで、統合失調症における重要な脳病理の発見に繋がる可能性が予想される。

## 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)

[学会発表] (計 6 件)

(1) 大西新、永井裕司、南本敬史、須原哲也  
『統合失調症モデル動物： Maternal immune activation model rat における線条体外のドーパミン D2 受容体機能障害の解析』

学会名：包括型脳科学研究推進支援ネットワーク 夏のワークショップ

2012年7月24日～27日 仙台

(2) Arata Oh-Nishi, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Tetsuya Suhara

Maternal immune activation leads to schizophreniform pathology in rodent offspring :Elucidating a non-inherited schizophrenia onset mechanism

第32回内藤カンファレンス

2011年10月18日～21日 八ヶ岳

(3) Arata Oh-Nishi, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Tetsuya Suhara. Neuronal dysfunction in cingulate area in maternal immune activation rodent model of schizophrenia.

*Soc. Neurosci Abst. . 900. 05* (2011)

第40回北米神経科学会 2011 ワシントン USA

(4) Arata Oh-Nishi, Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Tetsuya Suhara.

A biological homology between a rodent model of maternal immune activation and schizophrenia patients: A comparative study using positron emission tomography and immune histochemistry.

*Neuroscience Research, Volume 71, Supplement S, 2011, Page e394*

2011年9月14日～17日 横浜

(5) Yukiko Hori, Yuji Nagai, Arata Oh-Nishi, Tetsuya Suhara, Takafumi Minamimoto.

Alteration of dopaminergic function in a primate model of hypothyroidism revealed by PET.

*Neuroscience Research, Volume 71, Supplement S, 2011, Page e269*

2011年9月14日～17日 横浜

(6) Takafumi Minamimoto, Yukiko Hori, Yuji Nagai, Arata Oh-Nishi, Tetsuya Suhara.

Molecular imaging for motivational function and dysfunction.

*Neuroscience Research, Volume 71, Supplement S, 2011, Page e38-39*

2011年9月14日～17日 横浜

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大西 新 (OH-NISHI ARATA)  
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員  
研究者番号：00507014