

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590183

研究課題名(和文)新規精神疾患関連分子の生理機能解析および臨床利用の可能性

研究課題名(英文)Physiological function and clinical application of a new psychosis-related molecule

研究代表者

宮本 嘉明(MIYAMOTO, YOSHIAKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：20449101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：近年、覚醒剤精神病モデル動物の脳内から新規N-アセチル転移酵素Shati(別名Nat8l)が見出された。しかし、その機能的役割はほとんど明らかにされていない。そこで、本研究では、Shatiの生理的機能を明らかにするとともに、臨床利用への可能性を検討した。

遺伝子改変マウスを用いた神経科学的解析により、ShatiがmGluR3を介してグルタミン酸作動性神経システムを機能調節し、情動性に重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、ヒト末梢血由来ゲノムDNAを用いた分子生物学的解析により、Shatiプロモーター領域のメチル化解析が、精神疾患の診断に利用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A new N-acetyltransferase Shati/Nat8l was identified from the brain of psychosis animal model. Shati/Nat8l is the N-acetylaspartate (NAA) biosynthetic enzyme, and NAA is converted into N-acetylaspartylglutamate, a neurotransmitter for the metabotropic glutamate receptor type 3 (mGluR3).

In the present study, we investigated physiological function and clinical application of Shati/Nat8l. Our findings revealed that Shati/Nat8l in the dorsal striatum associated with both sociability and motivation by the indirect regulation of the serotonergic neuronal system. Alternatively, Shati/Nat8l in the nucleus accumbens served in emotion via the mGluR3-mediated inhibition of the dopaminergic neuronal system. Thus, Shati/Nat8l in the brain plays an important role in mental health. Moreover, our observations in human study suggested that the analysis of methylation levels on Shati/Nat8l promoter region in genomic DNA derived from peripheral blood was useful to make a diagnosis of mental disease.

研究分野：神経精神薬理学

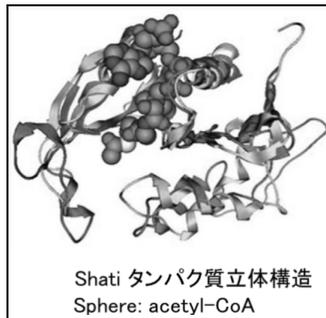
キーワード：精神疾患

1. 研究開始当初の背景

現代社会においては、ストレスによるうつ病や発症原因の不明な統合失調症などの精神疾患に罹患する人々が年々増加している。このような社会情勢を受け、平成23年7月、厚生労働省は従来までの「4大疾病(がん、脳卒中、心臓病、糖尿病)」に精神疾患を新たに追加して「5大疾病」とする方針を決定した。これにより、精神疾患は本邦における大きな社会問題のひとつとして広く認知されるようになってきた。この精神疾患の発症メカニズムについては、近年の研究によって遺伝的要因や生活環境における環境的要因が関与していることが明らかとなっている。しかしながら、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない部分が多いままである。

2. 研究の目的

近年、覚せい剤メタンフェタミン(MAP)の連続投与によって作製された精神病モデルマウスの脳内から新規遺伝子 Shati が同定された(NCBI Accession Number: DQ174094)。この Shati には、覚せい剤によるドパミン神経機能障害を抑制する働きがあることが明らかにされている(Niwa et al., 2007)。また、Shati の構造生物学的解析では、本分子が *N*-アセチルトランスフェラーゼに類似した構造をもつことから、生理活性物質の生合成に関与している可能性が高いと考えられる(下図)。さらに、マウス Shati とヒト Shati (NCBI Accession Number: BC103748)とのアミノ酸配列を比較すると、その相同性は99%以上であり、ヒトの脳内(中枢神経系)においても Shati が重要な役割を果たしていることが予想される。しかしながら、その生理的機能や精神疾患との関連性を詳細に解析した報告はない。



そこで、本研究では、Shati を過剰発現させるためのアデノ随伴ウイルス(Adeno-associated virus: AAV)ベクターによって作製された遺伝子改変マウスを用いて、その行動薬理学、神経化学および生化学解析を行い、Shati の生理的機能を解明することを目的とする。さらに、Shati による精神疾患の診断の可能性についても検討する。Shati の生理的機能が明らかとなれば、これまでほとんど分かっていなかった精神疾患の発症メカニズムを分子レベルで解明することに繋がることが期待される。つまり、本研究では、精神疾患における Shati の役割を明らかにするとともに、その臨床への実用化を視野に入れた基礎的研究を行う。

3. 研究の方法

(1) AAV ベクターの作製および脳内注入

Shati 遺伝子を組み込んだ pAAV-shati、pAAV-Rep/Cap および pHelper の3種類のプラスミドを HEK293 細胞にトランスフェクションし、その細胞内で AAV-Shati ベクターを作製させ、それを抽出し精製した。標的遺伝子を組み込んでいない AAV-Mock ベクターを対照群として使用した。各 AAV ベクターを、雄性 C57BL/6J マウス(8週齢)の背側線条体(dSTR: anterior = +0.5, lateral = ±2.0, ventral = +2.8 from Bregma)もしくは側坐核(NAc: anterior = +1.4, lateral = ±0.8, ventral = +3.8 from Bregma)に注入して3週間経過後から行動実験を行った。

(2) 行動薬理学的実験

高架式十字迷路試験(不安症モデル実験) 床面より約50 cm高い位置にある十字型迷路の中央にマウスを置き、10分間自由に探索行動させた。その間、マウスが壁のある通路(クローズド・アーム)と壁のない通路(オープン・アーム)に滞在する時間を測定した。本試験におけるオープン・アームでの滞在時間は不安気分の指標とされている。

強制水泳試験(うつ病モデル実験)

深さ約20 cmで22℃の水を張った円筒形の水槽にマウスを入れ、6分間の強制的遊泳を行った。その内、後半5分間においてマウスが泳いでいない時間(無動時間)を測定した。本試験における無動時間は、無気力状態(抑うつ状態)を反映している。

3チャンバー型社会性行動試験(不安症およびうつ病のモデル実験)

アクリル製の3つのチャンバーによって構成された実験装置に、マウスを2日間(20分/日)入れて装置に慣れさせた。翌日、左右のチャンバーの片側に、新規物体を入れたワイヤーケージを置き、もう片側のチャンバーには普段、異なるホームケージで飼育されているマウス(ストレンジャー)を入れたワイヤーケージを置いた。そして、中央のチャンバーにマウスを10分間入れた後、左右チャンバーへの移動を可能にし、さらに10分間装置内を自由に探索行動させ、各ワイヤーケージにアプローチした時間を測定した。本試験におけるストレンジャーケージへのアプローチ時間は社交性の指標とされている。

聴覚性プレパルス抑制試験(統合失調症モデル実験)

マウスを小径円筒ケージに入れて、大きな音(120dB)を聞かせると身震い(驚愕反応)を引き起こすが、この大きな音の前に小さな音(74~86dB)を聞かせるとその驚愕反応が減弱される。この現象は、プレパルス抑制と呼ばれ、感覚-運動制御機能の指標と考えられている。

(3) 神経伝達物質の細胞外遊離量の測定

In vivo マイクロダイアリシス法を用いて、マウス dSTR もしくは NAc における細胞外ドパミンおよびセロトニン遊離量を測定した。マウスを麻酔下で脳定位装置に固定し頭蓋を切開後、左側の dSTR (anterior = +0.5, lateral = +2.0, ventral = +2.0 from Bregma) もしくは NAc (anterior = +1.4, lateral = +0.8, ventral = +3.0 from Bregma) にガイドカニューレを挿入して固定した。翌日、透析プローブをガイドカニューレより挿入し、リンゲル液 (147 mM NaCl, 4 mM KCl, 2.3 mM CaCl₂) を 0.5 µl/min で灌流した。灌流液は、6 もしくは 15 分間隔で収集し、灌流液中のドパミンおよびセロトニン量を HPLC 法を用いて分析した。薬物処置は、透析プローブ挿入から約 2 時間後に行った。

(4) NAA および NAAG 含量の測定

HPLC 法を用いてマウス dSTR もしくは NAc における NAA および NAAG を測定した。摘出した脳組織を、その重量の 10 倍容量 0.1 M HClO₄ を用いてホモジナイズした。13,000g で 10 分間遠心し上清を採取後、2 M Na₂CO₃ を加え、50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.0) で 1 mL にメスアップした。次に、Bond Elut SAX anion exchange columns (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) を用いて、5.88 mL/L 85% リン酸溶液 1 mL を用いて抽出した。HPLC カラムには ZORBAX SB-C18 (4.6 × 150 mm, Agilent Technologies)、移動相には 0.5% MeOH を含む 1.18 mL/L リン酸水溶液を、測定波長に 215 nm を用いて室温で測定した。

(5) ルシフェラーゼ・レポーター解析

マウス Shati ゲノム DNA の転写開始点の上流 (-1100bp) から順次欠失した遺伝子配列を組み込んだ各種ルシフェラーゼ・レポーター・プラスミドを作製した。それらを PC12 細胞にトランスフェクションした後、MAP (1 µM) で 2 時間刺激した。その細胞を回収し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

(6) CREB タンパク質の発現量測定

リン酸化 CREB および CREB タンパク質量の測定は、常法に従い SDS-PAGE 法の後、Western Blot 法で行った。抗体は、anti-Phospho-CREB mAb および anti-CREB mAb (Cell Signaling Technology, Danvers, MA) を使用した。

(7) ゲノム DNA のメチル化解析

MAP (1 mg/kg) または生理食塩水 (Saline) を 6 日間連続皮下投与したマウスの側坐核および末梢血からゲノム DNA を抽出し、メチル化 DNA を判別可能とするために bisulfite 処置を行った。その DNA について、大腸菌を用いたクローニングおよびシーケンス解析を行い、転写開始点の上流 (-562 から -135bp) のプロモーター領域における DNA メチル化率を算出した。

4. 研究成果

(1) 脳部位特異的 Shati 過剰発現マウスにおける行動薬理学および神経化学的解析

Shati の情動性メカニズムを詳細に検討するために、AAV ベクターを用いて脳内局所に Shati を過剰発現させたマウスを作製し、行動薬理的試験を行った。背側線条体に Shati を過剰発現させた (dSTR-Shati) マウスではうつ様行動の増加が観察されたが、側坐核に Shati を過剰発現させた (NAc-Shati) マウスでは同様の変化は観察されなかった。さらに、dSTR-Shati および NAc-Shati マウスでは共に社会性行動の減少が観察された。一方、聴覚性プレパルス抑制の検討では、両マウスにおいて顕著な異常は見られなかった。

次に、dSTR-Shati マウスにおけるうつ様行動の増加および社会性行動の減少に対して、抗うつ薬による効果を検討した。その結果、選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルボキサミン投与による改善が観察された。また、dSTR-Shati および NAc-Shati マウスにおける脳内神経伝達物質の細胞外遊離量を測定した結果、dSTR-Shati マウスの背側線条体ではセロトニン基礎遊離量の減少が、NAc-Shati マウスの側坐核ではドパミン基礎遊離量の減少が、それぞれ観察された。

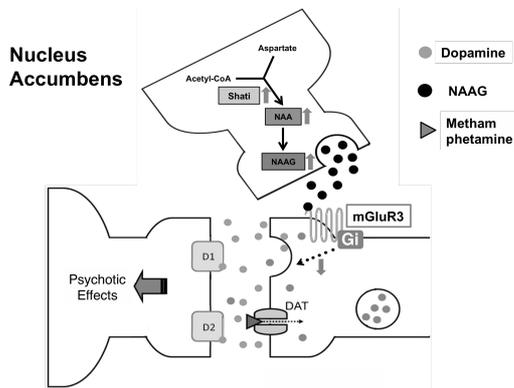
以上のことから、Shati は、各脳部位においてそれぞれ異なる神経システムを機能調節することによって、情動性において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

(2) 脳部位特異的 Shati 過剰発現マウスにおける mGluR3 介在神経伝達機能の解析

我々の海外共同研究グループは、Shati がアスパラギン酸を基質とする *N*-acetyl-aspartate (NAA) の合成酵素であること、更に、この NAA がグルタミン酸と縮合して *N*-acetylasparylglutamate (NAAG) へと変換されることを報告した (Ariyannur et al., 2010)。そこで、Shati 遺伝子改変マウスにおける NAA および NAAG 含量を測定した。dSTR-Shati マウスの背側線条体では、NAA および NAAG 含量に変化はなかったが、NAA 代謝率 (NAAG/NAA) が減少していた。NAc-Shati マウスの側坐核では、NAA および NAAG 含量が増加していた。

次に、NAAG が代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 3 (mGluR3) の神経伝達物質として作用することに着目し、行動薬理学的および生化学的検討を行った。その結果、前述した dSTR-Shati および NAc-Shati マウスにおける情動性異常が、mGluR3 拮抗薬の投与によって改善された。さらに、野生型マウスの側坐核における細胞外ドパミン基礎遊離量は、NAAG 灌流または NAAG 分解酵素阻害剤の投与によって、NAc-Shati マウスと同様に減少した。

以上のことから、Shati は、mGluR3 を介したグルタミン酸作動性神経システムを機能調節していることが明らかとなった (次ページの図を参照)。



(3) Shati 遺伝子発現制御におけるプロモーター解析

精神病様症状を引き起こす MAP 投与による Shati 遺伝子発現メカニズムを検討した。培養細胞におけるマウスゲノム DNA の部分配列を用いたルシフェラーゼ・レポーター解析では、MAP 刺激による Shati 遺伝子発現は、その転写開始点の -500~-270bp のプロモーター領域によって調節されていた。そこで、この領域における *in silico* 解析を行った結果、発現調節に関与すると推測される NF- κ B および CREB 結合配列を見出した。

さらに、マウスへの MAP 投与によって誘発される側坐核での Shati mRNA の上昇は、ドパミン D1 受容体拮抗薬の前処置により阻害されたが、ドパミン D2 受容体拮抗薬の前処置では変化が見られなかった。同様に、MAP 投与されたマウスの側坐核では、CREB リン酸化率が増大しており、その増大はドパミン D1 受容体拮抗薬の前処置により阻害された。

したがって、Shati は、ドパミン D1 受容体からの CREB シグナリングによって発現制御されていることが明らかとなった。

(4) Shati 遺伝子発現調節における DNA メチル化解析

MAP 投与による Shati 遺伝子発現メカニズムの更なる検討として、プロモーター領域のメチル化解析を行った。対照群と比較して、MAP 投与したマウスの側坐核および末梢血に由来の両ゲノム DNA -562~-135bp において、数か所のメチル化率と本領域全体での平均メチル化率が減少していた。つまり、これは前述の結果を考え併せると、Shati 遺伝子発現は、少なからず DNA メチル化により調節されていること、更に脳組織と血中の DNA メチル化率が連動している可能性を示唆した。

そこで、少数ではあるが精神疾患患者の血液サンプルを用いて、同様のメチル化解析を行った。その結果、統合失調症患者の末梢血由来ゲノム DNA における Shati プロモーター領域における或る CpG ユニットのメチル化率が、健康人と比較して低下していた。

つまり、今後、大規模な解析が必要不可欠ではあるが、ヒトゲノム DNA における Shati プロモーター領域のメチル化解析が、精神疾患の診断に利用できる可能性が示唆された。

<引用文献>

Ariyannur PS, Moffett JR, Manickam P, Pattabiraman N, Arun P, Nitta A, Nabeshima T, Madhavarao CN, Nambodiri AM. Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res.* 1335: 1-13 (2010)

Niwa M, Nitta A, Mizoguchi H, Ito Y, Noda Y, Nagai T, Nabeshima T. A novel molecule "shati" is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. *J Neurosci.* 27: 7604-7615 (2007)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計8件)

Miyamoto Y, Iida A, Sato K, Muramatsu S, Nitta A. Knockdown of dopamine D₂ receptors in the nucleus accumbens core suppresses methamphetamine-induced behaviors and signal transduction in mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 査読有. 2015; In Press. DOI: 10.1093/ijnp/pyu038

Miyamoto Y, Nitta A. Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia. *J Pharmacol Sci.* 査読有. 2014; 126: 310-320. DOI: 10.1254/jphs.14R02CR

Miyamoto Y, Saika E, Hori E, Iegaki N, Sumi K, Nabeshima T, Muramatsu S, Nishijo H, Uno K, Nitta A. The role of a molecule associated with drug dependence, shati/nat8l. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 査読有. 2013; 33: 167-173

Miyamoto Y, Ishikawa Y, Iegaki N, Sumi K, Fu K, Sato K, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. Overexpression of Shati/Nat8l, an N-acetyltransferase, in the nucleus accumbens attenuates the response to methamphetamine via activation of group II mGluRs in mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 査読有. 2014; 17: 1283-1294. DOI: 10.1017/S146114571400011X

Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A. Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCL0 gene. *PLoS One.* 査読有. 2013; 8: e76960. DOI: 10.1371/journal.pone.0076960

Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S, Ozawa K, Yamada K, Nabeshima T. Intrastratial gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int J Neuropsychopharmacol*. 査読有. 2013; 16: 1559-1567. DOI: 10.1017/S1461145712001575

Saika E, Miyamoto Y, Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Nitta A. Role of a novel molecule "shati" in animal model of dystonia. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 査読無. 2012; 32: 121-122

Iegaki N, Miyamoto Y, Ishikawa Y, Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Nitta A. Overexpressions of "shati" in the dorsal striatum or nucleus accumbens affect emotional behaviors in mice. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 査読無. 2012; 32: 119-120

〔学会発表〕(計 26 件)

加冶甚一郎、宮本嘉明、佐藤慶治、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、新田淳美。マウス海馬における Shati/Nat8l 過剰発現は長期増強を増加させる。日本薬理学会第 88 回年会; 2015 Mar 18-20; 名古屋

宮崎杜夫、宇野恭介、菊池佑、日比陽子、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。メタンフェタミンはドパミン D1 受容体シグナルの活性化によって Shati/Nat8l を上方制御する。日本薬理学会第 88 回年会; 2015 Mar 18-20; 名古屋

菊池佑、宇野恭介、宮崎杜夫、徐承姫、岩田美奈、宮本嘉明、新田淳美。メタンフェタミンを連続投与したマウスの側坐核と血液では精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat8l の DNA メチル化の割合が低下している。日本薬理学会北陸支部第 125 回例会; 2014 Nov 16; 金沢

Nitta A, Iegaki N, Ishikawa Y, Sumi K, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Miyamoto Y. N-Acetyltransferase Shati/Nat8l in the dorsal striatum regulates sociability and motivation via control of the serotonergic neuronal system in mice. ACNP 53rd annual meeting; 2014 Dec 7-11; Phoenix, USA

Uno K, Miyamoto Y, Nitta A. Shati/Nat8l regulates dopamine release-induced by nicotine in nucleus accumbens. 16th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting; 2014 Oct 2-6; Yokohama

Miyamoto Y, Iegaki N, Sumi K, Ishikawa Y, Furuta T, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. Depression-like behaviors were induced by over-expression of Shati/Nat8l, an N-acetyltransferase, in the striatum of mice. The 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 2014 Jun 22-26; Vancouver, Canada

宇野恭介、高岡和也、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。マウス側坐核での Shati/Nat8l の過剰発現はニコチン誘発性ドパミン遊離量を変化させる。日本薬学会第 134 回年会; 2014 Mar 28-30; 熊本

宮崎杜夫、宇野恭介、菊池佑、日比陽子、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。マウスにおける Shati/Nat8l 転写開始点上流のメチル化の減少はメタンフェタミンの連続投与によって誘導される。第 87 回日本薬理学会年会; 2014 Mar 19-21; 仙台

松村祥平、宇野恭介、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。培養マウス神経細胞における精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat8l の細胞内機能についての研究。日本薬学会北陸支部第 125 回例会; 2013 Nov 17; 金沢

高岡和也、宇野恭介、鷺見和之、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。マウス側坐核 Shati/Nat8l 過剰発現はニコチンによる側坐核からのドパミン遊離量の変化に影響する。平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術集会; 2013 Oct 3-5; 岡山

鷺見和之、宇野恭介、宮本嘉明、岩本諒、鍋島俊隆、古川-日比陽子、新田淳美。マウス前頭前皮質における Shati/Nat8l の神経機能解析。日本薬理学会北部会; 2013 Sep 13; 旭川

高岡和也、宇野恭介、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美。マウス線条体での Shati/Nat8l 過剰発現は妊娠期ストレスへの感受性および産褥期におけるうつ様行動を誘導する。医療薬学フォーラム 2013; 2013 Jul 20-21; 金沢

新田淳美、石川雄大、家垣典幸、鷺見和之、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、宮本嘉明。マウス側坐核または線条体へ shati/nat8l を過剰発現させた場合のメタンフェタミン応答性の差異とそのメカニズム。Neuro 2013; 2013 Jun 20-23; 京都

宮本嘉明、家垣典幸、鷺見和之、石川雄大、古田幸也、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、新田淳美。マウス背側線条体

における shati/nat8l 過剰発現は、セロトニン作動性神経系の機能障害を介して情動行動に影響を与える。Neuro 2013; 2013 Jun 20-23; 京都

鷲見和之、宇野恭介、岩本諒、鍋島俊隆、日比陽子、宮本嘉明、新田淳美。マウス発達過程における神経特異的分子 shati/nat8l の発現変化。Neuro 2013; 2013 Jun 20-23; 京都

Nitta A, Sumi K, Ishikawa Y, Iegaki N, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Miyamoto Y. Different effects of shati/nat8l-overexpression on the responses to methamphetamine between in of the nucleus accumbens and dorsal striatum in mice. Neuroscience 2013; 2013 Nov 9-13; San Diego, USA

Sumi K, Uno K, Iwamoto R, Nabeshima T, Furukawa-Hibi Y, Miyamoto Y, Nitta A. The relationship between Shati/Nat8l and NAA in various age stage in mice brain. Neuroscience 2013; 2013 Nov 9-13; San Diego, USA

Nitta A, Ishikawa Y, Sumi K, Iegaki N, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Miyamoto Y. The role of shati/nat8l in the addicted mice brain. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013; 73rd International Congress of FIP; 2013 Aug 31-Sep 5; Dublin, Ireland

石川雄大、宮本嘉明、鷲見和之、家垣典幸、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、新田淳美。マウスにおける Shati / NAT81 のメタンフェタミン応答性作用メカニズムについて。日本薬学会北陸支部第 124 回例会; 2012 Nov 18; 富山

新田淳美、石川雄大、鷲見和之、家垣典幸、宇野恭介、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明。マウス側坐核での Shati の過剰発現によるメタンフェタミンの毒性の増強は代謝型グルタミン酸受容体 3 によって調節されている。フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー; 2012 Oct 26-26; 名古屋

②1 宇野恭介、長倉美由紀、玉地亜衣、鍋島俊隆、尾崎紀夫、宮本嘉明、新田淳美。精神疾患患者の血清サンプルにおける新規分子 SHATI 濃度測定法の開発。第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会; 2012 Oct 18-20; 宇都宮

②2 家垣典幸、宮本嘉明、宇野恭介、日比陽子、鍋島俊隆、新田淳美。Shati 過剰発現マ

ウスにおける行動解析。第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会; 2012 Oct 18-20; 宇都宮

②3 石川雄大、宮本嘉明、鷲見和之、家垣典幸、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、新田淳美。シャチの側坐核特異的過剰発現は代謝型グルタミン酸受容体 3 を介してマウスにおけるメタンフェタミン誘発性ドパミン遊離量増加を抑制する。第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会; 2012 Oct 18-20; 宇都宮

②4 Sumi K, Miyamoto Y, Ishikawa Y, Iegaki N, Muramatsu S, Hibi Y, Nabeshima T, Uno K, Nitta A. The differences of the action of shati between the nucleus accumbens and dorsal striatum on the methamphetamine-induced addictive behaviors in mice. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry/The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry; 2012 Sep 29-Oct 2; Kobe

②5 Takaoka K, Uno K, Inagaki R, Nagakura M, Tamaji A, Ozaki N, Miyamoto Y, Nitta A. Involvement of Shati on depressive-like behavior in the postpartum period in human and mice. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry/The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry; 2012 Sep 29-Oct 2; Kobe

②6 Nitta A, Ishikawa Y, Iegaki N, Muramatsu S, Nabeshima T, Furukawa-Hibi Y, Uno K, Miyamoto Y. Overexpression of shati in the nucleus accumbens affects the abnormal behavior induced by methamphetamine in mice. The 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 2012 Jun 3-7; Stockholm, Sweden

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakuchi/top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮本 嘉明 (MIYAMOTO, Yoshiaki)
富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・
准教授
研究者番号: 20449101

(2) 連携研究者

新田 淳美 (NITTA, Atsumi)
富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・
教授
研究者番号: 20275093