

新潟大学超域研究機構所属プロジェクト 研究成果（中間）報告書

平成 20 年 4 月 10 日

代表 那 波 宏 之

（1） 研究プロジェクト名；創生科学研究部門

「心の病気の科学」

（2） 研究プロジェクト構成員

脳研究所・教授	那波 宏之	(リーダー)
医歯学系大学院・教授	染矢 俊幸	
医歯学系大学院・教授	樋口 宗史	
医歯学系大学院・教授	橘 正芳	(故人)
脳研究所・助教	難波 寿明	
超域研究機構・准教授	水野 誠	
脳研究所・准教授	柿田 明美	
脳研究所・准教授	武井 延之	
医歯学系大学院・助教	高橋 誠	(現退職)
医歯学系大学院・助教	渡部 雄一郎	
脳研究所・研究支援者	青木 弘行	(現退職)

*学外参加者 早稲田大学教授 尾崎美和子

（3） 研究成果の概要；

<目標>

我々の「心」の宿る組織、「脳」の機能メカニズムを探ることは、今世紀最大の科学研究テーマのひとつでもある。分子生物学もゲノム科学も脳画像技術も着実な進歩をとげ、近年そのゴールまでの距離が急速に短くなった。特にヒトにおける情動（感情、気分、意欲）などといった精神、つまり「心」の領域に属するものは、近代まで全く「科学」の対象から外されていた。しかし最新の脳科学やゲノム科学の発展から、神経伝達（情報）や神経機能分子と高次脳機能（精神）との関連が明らかになり、徐々にではあるが遺伝子や分子の視点から脳を理解できるようになってきている。本プロジェクトは、本

学における英知を集結して、統合失調症、気分障害、摂食障害を中心に「心の病気」つまり精神疾患の生物学的理解と解明を旨とするものである。これにより、ヒトの心をより科学的に理解し、現代社会に蔓延する「心の病」の治療法の手がかりを得ようとするものである。

<方法>

本プロジェクトでは精神機能と密接な関係にある脳内サイトカイン・ペプチドが及ぼす急性、慢性の脳精神活動への影響を、患者サンプルとモデル疾患動物の両者を用い、分子生物学的、組織化学的、遺伝学的手法を用いて評価・分析することを目標とする。実際のプロジェクトは①分子病理解析グループ、②遺伝子解析グループ、③疾患モデルグループ、④臨床グループより組織構成され、患者の血液検査、死後脳研旧、遺伝子解析と当該モデル動物研究を実施し、それらの間のトランスレーショナル研究を通して新規の精神病治療薬の基盤情報を得るものである。

<成果>

我々が開発した炎症性サイトカインによる統合失調症のモデルには、旧来から知られていた動物モデルと共通する脳内炎症メカニズムが存在することが明らかになった。対応するように実際の統合失調症患者のサイトカイン遺伝子SNPや血液中のサイトカイン濃度は、正常群に比べて有意に変動しているものがあつた。

胎児期・新生期における脳細胞のサイトカイン暴露は、その後の成長過程において当該炎症シグナル路の恒常的な活性化と感受性亢進を、大脳基底核を中心とする脳領域で引き起こしていた。その結果、ドーパミンへの感受性を傷害し、各種認知行動変化（プレパルスインヒビション、ラテント学習、社会性行動）の異常を来したものと考えられる。また、これまでに確立されている統合失調症の環境因子モデル（フェンサイクリジン投与モデル、新生仔海馬障害モデル）においても、この共通するサイトカインの産生異常やシグナル障害が観察された。

これらの知見を基にして、炎症シグナルを標的とする化合物（10種類以上）が、これらの認知行動異常を改善しうるかどうかを行動薬理学的にテストした。結果、3種類の薬物は、これらモデル全ての認知行動障害を改善することが判明した。これらの薬物は今後の精神病治療薬のリード化合物としての利用が期待される。

<今後の計画>

上記のように、何種類かの精神病治療薬のリード化合物が発見されてきたので、今後更に詳細な薬理データ、副作用データ、作用機序データを取得、解析し、実際に患者を対象とした臨床研究に発展させ、トランスレーショナル研究を完結させたい。

<研究発表実績>

原著論文；23本（詳細は別紙1のとおり）

口頭発表、国内学会；12件、国際学会；3件（詳細は別紙2のとおり）

出版物、7報（詳細は別紙3のとおり）

<特許>

特願 2006-135614 発明者；那波宏之、水野 誠、出願者；新潟大学長、アントラキノ
ン誘導体を有効成分として含有する抗精神病薬

<メディア発表>

なし

<別紙 1 >

Tsuda N, Mizuno M, Yamanaka T, Komurasaki T, Yoshimoto M, Nawa H. Common behavioral influences of the ErbB1 ligands transforming growth factor alpha and epiregulin administered to mouse neonates. *Brain Dev.* 2008 in press.

Mizuno M, Kawamura H, Takei N, Nawa H. The anthraquinone derivative Emodin ameliorates neurobehavioral deficits of a rodent model for schizophrenia. *J Neural Transm.* 2008 ; **115(3)**: 521-530.

Mizuno M, Sotoyama H, Narita E, Kawamura H, Namba H, Zheng Y, Eda T, Nawa H. A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J Neurosci* 2007; **27(38)**: 10116-10127.

Tohmi M, Tsuda N, Zheng Y, Mizuno M, Sotoyama H, Shibuya M, Kawamura M, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. The cellular and behavioral consequences of interleukin-1 alpha penetration through the blood brain barrier of neonatal rats; A critical period for efficacy. *Neuroscience* 2007;**150(1)**: 234-250.

Nagano T, Namba H, Abe Y, Aoki H, Takei N, Nawa H. In vivo administration of epidermal growth factor and its homologue attenuates developmental maturation of functional excitatory synapses in cortical GABAergic neurons. *Eur J Neurosci.* 2007; **25(2)**: 380-390.

Liu Z, Otsu Y, Vasuta C, Nawa H, Murphy TH. Action potential independent GABAergic tone mediated by nicotinic stimulation of immature striatal miniature synaptic transmission. *J Neurophysiol.* 2007; **98(2)**: 581-593..

Nunokawa A, Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Koizumi M, Someya T. No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Res* 58: 291–296, 2007.

Sotoyama H, Namba H, Takei N, Nawa H. Neonatal exposure to epidermal growth factor induces dopamine D(2)-like receptor supersensitivity in adult sensorimotor gating. *Psychopharmacology* (Berl). 2007; **191(3)**: 783-792.

Taniguchi N, Shinoda Y, Takei N, Nawa H, Ogura A, Tominaga-Yoshino K. Possible involvement of BDNF release in long-lasting synapse formation induced by repetitive PKA activation. *Neurosci Lett.* 2006; **406(1-2)**: 38-42.

Takahashi M, Kakita A, Futamura T, Watanabe Y, Mizuno M, Sakimura K, Castren E, Nabeshima T, Someya T, Nawa H. Sustained brain-derived neurotrophic factor up-regulation and sensorimotor gating abnormality induced by postnatal exposure to phencyclidine: comparison with adult treatment. *J Neurochem.* 2006; **99(3)**: 770-780.

Shishido Y, Tanaka T, Piao YS, Araki K, Takei N, Higashiyama S, Nawa H. Activity-dependent shedding of heparin-binding EGF-like growth factor in brain neurons. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; **348(3)**: 963-970.

Nawa H, Takei N. Recent progress in animal modeling of immune inflammatory processes in schizophrenia: implication of specific cytokines. *Neurosci Res*. 2006; **56(1)**: 2-13.

Zheng Y, Sudou K, Nawa H, Namba H. Field potential recording in the ventral tegmental area: pharmacological and toxicological evaluations of postsynaptic dopaminergic neuron activity. *Neurosci Res*. 2006; **55(4)**: 426-433.

Tanabe Y, Hatada K, Naito N, Aizawa Y, Chinushi M, Nawa H, Aizawa Y. Over-expression of Kv1.5 in rat cardiomyocytes extremely shortens the duration of the action potential and causes rapid excitation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; **345(3)**: 1116-1121.

Namba H, Nagano T, Iwakura Y, Xiong H, Jourdi H, Takei N, Nawa H. Transforming growth factor alpha attenuates the functional expression of AMPA receptors in cortical GABAergic neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2006; **31(4)**: 628-641.

Watakabe A, Komatsu Y, Nawa H, Yamamori T. Gene expression profiling of primate neocortex: molecular neuroanatomy of cortical areas. *Genes Brain Behav*. 2006; **5 Suppl 1**: 38-43.

Tsuda N, Tohmi M, Mizuno M, Nawa H. Strain-dependent behavioral alterations induced by peripheral interleukin-1 challenge in neonatal mice. *Behav Brain Res*. 2006; **166(1)**: 19-31.

Yokomaku D, Jourdi H, Kakita A, Nagano T, Takahashi H, Takei N, Nawa H. ErbB1 receptor ligands attenuate the expression of synaptic scaffolding proteins, GRIP1 and SAP97, in developing neocortex. *Neuroscience*. 2005; **136(4)**: 1037-1047.

Tohmi M, Tsuda N, Mizuno M, Takei N, Frankland PW, Nawa H. Distinct influences of neonatal epidermal growth factor challenge on adult neurobehavioral traits in four mouse strains. *Behav Genet*. 2005; **35(5)**: 615-629.

Inamura N, Nawa H, Takei N. Enhancement of translation elongation in neurons by brain-derived neurotrophic factor: implications for mammalian target of rapamycin signaling. *J Neurochem*. 2005; **95(5)**: 1438-1445.

Piao YS, Iwakura Y, Takei N, Nawa H. Differential distributions of peptides in the epidermal growth factor family and phosphorylation of ErbB 1 receptor in adult rat brain. *Neurosci Lett*. 2005; **390(1)**: 21-24.

Iwakura Y, Piao YS, Mizuno M, Takei N, Kakita A, Takahashi H, Nawa H. Influences of dopaminergic lesion on epidermal growth factor-ErbB signals in Parkinson's disease and its model: neurotrophic implication in nigrostriatal neurons. *J Neurochem*. 2005; **93(4)**:974-983.

Yanagi M, Shirakawa O, Kitamura N, Okamura K, Sakurai K, Nishiguchi N, Hashimoto T, Nushida H, Ueno Y, Kanbe D, Kawamura M, Araki K, Nawa H, Maeda K. Association of 14-3-3 epsilon gene haplotype with completed suicide in Japanese. *J Hum Genet*. 2005; **50(4)**: 210-216.

<別紙 2>

那波宏之、加藤泰介、阿部佑一、難波寿明: ニューレグリン1 と上皮成長因子の新生仔暴露による認知行動変化 ; G A B A 神経系の関与の可能性。 第 8 5 回 日本生理学会 (東京) 平成 20 年 3 月 25-27 日

那波宏之: 統合失調症の網羅的分子病態にみられた脳内炎症以上を分子標的とする創薬への試み. 第 15 回日本精神行動遺伝医学会 (小平) 平成 19 年 11 月 17 日

武井延之、石塚佑太、垣矢直雅、水野誠、難波寿明、那波宏之: 中枢神経系における mTORC1 の役割. 第 80 回日本生化学会 (横浜) 平成 19 年 12 月 11-15 日

Nawa H, Kato T, Abe Y, Mizuno M, Araki K, Takei N, Ozaki M: Neonatal exposure to neuregulin-1 results in distinct behavioral abnormalities in mice; Comparison with other cytokine treatments. International Schizophrenia Congress (Colorado Springs) April 2007.

那波宏之: 認知行動異常における炎症性サイトカインの関与 ; 統合失調症のモデル研究の現状と問題点を踏まえて。京大シンポジウム From Gene to Higher Systems (京都) 平成 19 年 1 月 13 日

Nawa H, Kato T, Tsuda N, Mizuno M, Takei N, Ozaki M, Yokomaku D: In vivo Action of ErbB ligands on synaptic development and neurobehavioral consequences; Implication in schizophrenia. APSN (Singapore) July 2006.

Nawa H, Tohmi M, Tsuda N, Watanabe Y, Kakita A, Takahashi H, Mizuno M: Prenatal perturbation of neurotrophic factors cytokines results in distinct cognitive behavioral impairments ; implication in schizophrenia. The 2nd Japan-Korea Exchange Symposium. (Okazaki) Feb 9-10, 2006.

那波宏之: 発達期の末梢サイトカイン炎症とその後の認知行動変化—統合失調症モデル動物の妥当性と限界—。 第 7 9 回 千里神経懇話会 (大阪) 平成 18 年 11 月 7 日

横幕大作、柿田明美、永野忠聖、難波寿明、高橋 均、武井延之、那波宏之: 上皮成長因子 (E r b B 1) シグナルによるシナプス発達制御。 日本生化学会関東支部会 (新潟) 平成 18 年 10 月 6-7 日

那波宏之、岩倉百合子、水野 誠、津田法子、鄭 英君、渡部雄一郎、染矢俊幸: 統合失調症の分子病態。第 4 8 回日本神経化学会 (名古屋) 平成 17 年 9 月

青木弘行、水野 誠、柿田明美、高橋 均、那波宏之、横山峯介: Schizophreniamodel established by maternal viral infection; contribution of inflammatory cytokines. 第48回日本神経化学会 (名古屋) 平成 17 年 9 月

那波宏之、水野 誠: 統合失調症の母体ウイルス感染仮説の実験的検証とサイトカインの関連性探求。 第38回 精神神経系薬物治療研究会 (大阪) 平成 17 年 12 月 9 日

那波宏之: 胎児・新生児の炎症性サイトカイン暴露と成長後の精神神経障害; 統合失調症のモデル動物研究から。第11回日本内分泌学会東北地方会 (青森) 平成 17 年 11 月 12 日

川村名子、武井延之、那波宏之: インターロイキン1によるアストログリア細胞の機能変換。第70回日本インターフェロンサイトカイン学会 (京都) 平成 17 年 7 月 20-21 日

武井延之: 神経栄養因子BDNFによるニューロンでの翻訳活性化機構。分子生物学会第5回春季シンポジウム (新潟) 平成 17 年 5 月 15-17 日

<別紙3>

岩倉百合子、朴 英善、外山英和、渡部雄一郎、金 善和、水野 誠、那波宏之：上皮成長因子ファミリーによるドパミン神経発達調節活性と認知機能障害の関連解析 精神医薬研究年報 2005；37巻；138-143.

曾良一郎、山下元康、近衛香子、福島 茜、小原可久、那波宏之、沼知陽太郎、小林秀明：モノアミン神経伝達変異動物モデルにおける感覚運動情報制御の研究 精神医薬研究年報 2005；37巻；132-137.

那波宏之、柿田明美：統合失調症の発達仮説とドパミン栄養因子 細胞 2005；37巻；565-568

鄭 小芳；脳由来神経栄養因子コンディショナルトランスジェニックマウスの作製 新型医学会誌 2006；120巻；693-698

津田法子、任海 学、渡部雄一郎、染矢俊幸、那波宏之：サイトカインを用いた統合失調症のマウスモデル 脳と精神の医学 2006；17巻；52-58

青木弘行、水野 誠、柿田明美、那波宏之；統合失調症の母体ウイルス感染仮説の実験的検証とサイトカインの関連性探求 精神医薬研究年報 2006；38巻；204-209.

那波宏之、横幕大作、武井延之、難波寿明；シナプスのスカフォールドイング蛋白の発現調節 生体の科学 2007；58巻；135-138

