

戦略的創造研究推進事業 CREST

研究領域

「精神・神経疾患の分子病態理解に基づく診断・
治療へ向けた新技術の創出」

研究課題

「マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明」

研究終了報告書

研究期間 平成19年10月～平成25年3月

研究代表者:宮川 剛

(藤田保健衛生大学 総合医科学研究所、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要:本研究は、網羅的行動テストバッテリーを用いてスクリーニングした精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウスを共通のプラットフォームとし、分子生物学的、組織化学的手法をはじめとした様々な手法により多面的に解析し、精神疾患の中間表現型を解明することを目的とした。

A. 遺伝子改変マウスの網羅的行動解析

- 網羅的行動テストバッテリーを用いて精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウスの探索を行い、統合失調症様の行動異常を示す α CaMKII ヘテロノックアウト(HKO)マウス、Schnurri-2 (Shn2) KO マウスをはじめとする遺伝子改変マウスの行動解析を実施した(宮川, 池中[H20-21])。

B. 精神疾患モデルマウスの脳の生理学的・生化学的・形態学的特徴の抽出

- とりわけ顕著な行動異常のプロファイルを示す α CaMKII HKO マウスにおいて、成体の脳にもかかわらず、海馬歯状回のほぼすべての神経細胞が未成熟な状態にあるという「未成熟歯状回」という現象を世界で初めて見出した(Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008; 宮川, 小林, 一瀬[H19-23]; 湯浅グループ[H19])。この「未成熟歯状回」はやはり顕著な行動異常を示す Shn2 KO マウス(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)、変異体 SNAP-25 ノックイン(SNAP-25 KI)マウス(Ohira et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)、前脳特異的カルシニューリン(CN) KO マウスなどでも見られることがわかってきた(宮川)。脳内セロトニンが低下している Dpr KO マウスと、多動性を示す Nurr1 HKO マウスでは未成熟歯状回は認められなかった(一瀬[H19-23], 宮川)。
- 抗うつ薬フルオキセチン(Kobayashi et al., *PNAS*, 2010; 小林)や、ピロカルピンによるてんかん(Shin et al., *Bipolar Disorders*, in press; 宮川, 共同研究者:アステラス製薬シカゴ研究所)などの環境的要因により成熟した歯状回が擬似的な未成熟状態に戻る「脱成熟歯状回」という現象を発見した。未成熟歯状回、脱成熟歯状回をあわせて「非成熟歯状回(immature Dentate Gyrus; iDG)」と名付けた。歯状回の神経細胞の成熟度が双方向性に変化し得ることを世界で初めて明らかにした。
- iDG のレスキューと、一部の精神疾患様異常行動の改善に成功した(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013; 宮川)。抗炎症剤イブプロフェンとロリプラムを慢性投与した Shn2 KO マウス、さらにロリプラムを投与した CN KO マウスにおいて、iDG がレスキューされている可能性が高いことがわかってきた(宮川, 研究協力者:アステラス製薬シカゴ研究所)。また SNAP-25 KI マウスで認められた未成熟歯状回及びワーキングメモリーの異常が、抗てんかん薬バルプロ酸投与によってレスキューされることを明らかにした(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013; 宮川)。
- Shn2 KO マウスにおいて、歯状回の神経細胞が2週齢から1ヵ月齢の間に「脱成熟」することで非成熟歯状回が生じていたことを明らかにした(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。これは、統合失調症が青年期以降に発症することと対応している可能性が考えられる(宮川)。
- iDG を示すマウスでは、前頭葉の介在神経細胞や海馬のアストロサイトも未成熟な状態である可能性が高いことを見出した。「非成熟脳」というグローバルな現象が存在する可能性を示している(宮川)。
- Shn2 KO マウスの海馬では、ドーパミンやセロトニンなどの量はほとんど変化せず、モノアミン放出の低下によると考えられるモノアミンの代謝回転の低下が起きていた。Shn2 KO マウスに NMDA 受容体阻害剤 MK-801 を投与した時のモノアミンの変化を、脳内微量透析法により解析したが、有意な変化は見られなかった(高橋[H19-23], 一瀬[H19-23])。
- 精神疾患モデルマウスの脳について、主要な細胞内シグナル伝達分子のリン酸化・脱リン酸化シグナル伝達系について解析を行い、組織特異的にドーパミン D1 受容体シグナルに異常が生じていることを明らかにした(西)。歯状回神経細胞に発現したドーパミン D1 受容体は、フルオキセチンによる歯状回の脱成熟を顕著に増強することを明らかにした(特許出願中; 西, 小林, 宮川, 研究協力者:ロックフェラー大・Paul Greengard)。
- ラットの大脳新皮質に神経前駆細胞(Layer 1 Inhibitory Neuron Progenitor cell; L1-INP 細胞)が存在することを世界で初めて発見した(Ohira et al., *Nature Neurosci.*, 2010)。抗うつ薬により L1-INP 細胞からの抑制性神経細胞の産生が誘導されること、この抑制性神経細胞の産生が脳虚血に対して神経保護作用を示すこと(Ohira et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)などを見出した(宮川)。

C. 網羅的解析技術によるバイオマーカーの探索

- ゲノムワイドの遺伝子発現解析やプロテオミクス解析によって、この iDG を示すすべての精神疾患モデルマウスの脳において軽度の慢性炎症が共通して生じていることが明らかになった。さらにこの軽度の慢性炎症では、複数の補体遺伝子や MHC 遺伝子などが上昇しているが、典型的な炎症性サイトカインにはあまり変化が見られなかった(宮川)。この非定型的炎症様の遺伝子発現パターンは、統合失調症をはじめとするいくつかの精神神経疾患患者の死後脳遺伝子発現解析でも確認されており、この種の非定型炎症が精神疾患をもたらす脳の各種異常の原因の一つとなっていることが推測される。
- Shn2 KO マウスの前頭前皮質において統合失調症患者の死後脳の前頭極と共通した遺伝子・タンパク発現パターンがみられたほか、統合失調症と共通した脳波パターンが生じていること、さらに皮質の厚さが薄くなることを見出した。これらは精神疾患の新たな中間表現型の存在を示唆するものである(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013; 宮川, 研究協力者:大阪バイオ・林, 生理研・高雄)。
- ジーンチップ解析で得られた歯状回の遺伝子発現データから、機械学習アルゴリズムを用いて、活動量に長日周期的な変化をもつ α CaMKII HKO マウス、Shn2 KO マウスの過去(サンプリング前)の活動

量変化の予測を試みた。 α CaMKII HK0 マウスにおいて歯状回の遺伝子発現パターンから、過去の一定期間における活動量の変化の定量的な予測を行うことに成功した。意外なことに予測式に含まれる歯状回の遺伝子の大半が時計遺伝子 (Bmal1, Per2, Tef 等) であった。時計遺伝子が既日リズムに関わる他に、長日周期と共に発現量が変化することを世界で初めて示す発見である (神谷[H19-20], 宮川)。

D. ヒト精神疾患での中間表現型探索

- ヒトモデルである霊長類のマーマセットにおいて、抗うつ剤慢性投与や発達期のウイルス感染モデルを用いて、マーマセットでも iDG 化が起こるかどうかの検討を進めた。iDG と共通した成熟度マーカー遺伝子の発現パターンを Poly I:C を用いた発達期ウイルス感染モデルのマーマセットにおいて確認した (特許出願中; 宮川, 研究協力者: 京大霊長類研・中村, 放医研・須原)。
- さらに、ヒト死後脳における遺伝子・タンパク発現解析により、iDG が統合失調症患者と双極性気分障害患者の死後脳でも見られることを確認した (Walton et al., *Trans. Psychiatry*, 2012; 宮川, 共同研究者: アステラス製薬シカゴ研究所; 米国スタンレー財団)。これらは iDG が精神疾患の有力な中間表現型の候補であることを示している。

(2) 顕著な成果

A. 新たな脳疾患の中間表現型の発見

精神疾患モデルマウスの脳において共通して「未成熟歯状回」、「未成熟前頭葉」など全く新しい中間表現型を見出した(図 2)。さらに、薬剤や環境刺激により一度成熟した神経細胞が「脱成熟」することも見出し、神経細胞の成熟度が双方向性に变化することを明らかにした。また、これらのマウスの脳内に軽度慢性炎症 (非定型炎症)が生じていることを発見した。これらは精神疾患の新しい中間表現型であると考えられる。

B. 統合失調症の動物モデルを確立

α CaMKII HK0 マウス、Shn2 KO マウス、SNAP-25 KI マウスなど、統合失調症の動物モデルを複数系統同定した。これらのマウスは、行動パターンがそっくりであるほか、iDG をはじめとした脳内表現型や、遺伝子発現パターンまで酷似しており、現存する統合失調症の動物モデルとして世界最高レベルのものであるのは間違いない(図 2, 4, 表 1)。これらのモデルマウスはすでに国内外の研究機関に提供されて様々な脳研究に活用されている。

C. 統合的なモデルである「慢性炎症-未成熟脳」モデルの確立

統合失調症の発症機構については、これまで、炎症仮説、神経発達障害仮説、シナプス仮説、ミエリン仮説、GABA 仮説など、様々な仮説が提唱されてきた。本プロジェクトで提唱された「慢性炎症-未成熟脳」モデルは、これらの仮説を矛盾なく繋ぎ、統合的に統合失調症の発症機構を説明することが可能な画期的なモデルである(図 6)。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

網羅的解析行動テストバッテリーによる精神疾患マウスの探索

遺伝子改変マウスにおいて網羅的行動解析を行い、精神疾患様の行動異常を示す系統をスクリーニングする。

中間表現型探索バーチャルプラットフォーム

網羅的行動解析によって同定した精神疾患モデル動物のうちいくつかの系統のマウスを、以下の解析系から構成される「中間表現型探索バーチャルプラットフォーム」に送り込む。これにより、マウスの精神疾患様行動異常とヒト精神疾患の背景に潜む本質的な分子病態、中間表現型を探索する。

網羅的解析技術によるバイオマーカーの探索

- ・精神疾患モデルマウスにおいて神経活動マッピングとジーンチップ解析を行い、遺伝子発現量情報を取得する(宮川)。
- ・得られた遺伝子発現量データから、機械学習アルゴリズムを用いて、マウスの生前の行動パターンの定量的な予測を試みる(神谷)。
- ・抗体ライブラリーを用いた網羅的バイオマーカーのスクリーニング(宮川)。

精神疾患モデルマウスの脳の生理学的・生化学的・形態学的特徴の抽出

- ・モデルマウスの脳の異常について、組織・形態学的に検討する(湯浅)。
- ・ドーパミンやセロトニンなどのモノアミン類とその代謝産物について、脳領域ごとに定量解析を行う(一瀬)。
- ・モデルマウスの脳について、カルシニューリンのターゲットである DARPP-32 などを含むリン酸化・脱リン酸化のシグナル伝達系について、生化学的手法を用いて解析する(西)。
- ・モデルマウスから作製した脳スライス標本に電気生理学的手法を適用し、シナプス伝達およびその修飾・可塑性の解析を行う(小林)。
- ・モデルマウスの脳で AMPA 受容体のシナプス移行について、*in vivo*、*in vitro* で電気生理学的手法を用いて評価する。また、神経細胞の形態観察を2光子顕微鏡を用いた *in vivo* イメージングを用いて行う(高橋)。
- ・モデルマウスの中で、作業記憶障害が見られるマウスについて、慢性電極を埋め込み、海馬神経細胞からの記録をとりながら高次認知機能テストを遂行させることにより認知機能障害の発生メカニズムを探索(宮川)。
- ・ウイルスを用いてモデルマウスの脳に *in vivo* で遺伝子(RNAi やレスキューのための遺伝子)を導入し、表現型のレスキューを試みる(宮川グループ・大平)。

ヒト精神疾患での中間表現型探索

- ・マウスで得られたバイオマーカー(遺伝子)を用いて、各種精神疾患患者を含む大規模ヒト死後脳遺伝子発現データベースのデータについて、統計学的な手法を用いてクラスタリングを行う。これにより、精神疾患の再分類を試みる(宮川)。
- ・バイオマーカーの分子と結合する放射性プローブを作製し、これを用いてヒトの PET 撮影に応用することで、行動異常・認知機能異常などを呈する疾患との関わりを検討する(宮川, 研究協力者:精神神経センター・樋口, 放医研・須原)。
- ・マウスで得られたバイオマーカー分子とその関連遺伝子に着目し、精神疾患患者において fMRI で取得した認知機能課題遂行中の脳の各部位の活動量と課題の成績などの中間表現型に影響を与えるゲノム変異を、SNPs チップを用い探索する(宮川, 研究協力者:藤田保健衛生大学・岩田)。

これらの解析から、精神疾患様の行動異常の発生メカニズムの解明を行い、精神疾患の診断治療法の開発に繋げることを目標とする(図 1)。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

A. 追加した研究構想

研究開始時の研究成果予想に比較して、かなりの研究の発展がみられた。中間評価では、iDG を正常化することによるフェノタイプのレスキュー(治療法)の探索、iDG とヒト精神疾患の病因病態との関連性の検討の重要性が指摘された。そのため、以下の研究構想を新たに加えた。

- ・iDG に陥る分子機構の解析:エピゲノム解析(宮川)、*in vitro* アッセイ系確立(宮川)等
- ・iDG のレスキューと誘導:電気けいれん刺激の検討(宮川)など
- ・ヒトモデルである霊長類マーモセットで iDG が起こるかどうかの検討と解析(宮川, 研究協力者:京大霊長類研・中村, 放医研・須原)
- ・ヒト精神疾患患者について iDG の解析(宮川, 共同研究者:アステラス製薬シカゴ研究所, 米国スタンレー財団)

B. 修正した研究構想

当初の計画構想(§ 2(1))の半数以上の項目において目標を達成した(図 1)。これらの項目の多くは予想を超えた展開をみせた。しかし一部項目については期間中に本 CERST プロジェクトの研究としては終了した。

- ・モノアミン類とその代謝産物の定量解析(一瀬):モノアミン類やその代謝産物では顕著な変化をモ

デルマウスにおいて検出することはできなかった。一方、細胞内シグナル伝達においては顕著な変化がみられた(西,宮川)ため、モノアミン類の解析は H23 年度をもって終了し、細胞内シグナル伝達の解析に注力した。

- AMPA 受容体のシナプス移行の解析、2光子顕微鏡を用いた神経細胞の *in vivo* イメージング(高橋):AMPA 受容体のシナプス移行の解析においても顕著な変化をモデルマウスにおいて見つけることはできなかった。2光子顕微鏡を用いたイメージングは、*in vitro* でのパイロット実験を行ったが、変化を見つけることはできなかった。これらの項目は H23 年度をもって終了し、細胞内シグナル伝達の解析や、電気生理学的解析、組織学的解析に注力した。
- 認知機能課題遂行中の精神疾患患者における脳の各部位の活動量・課題の成績などの中間表現型に影響を与えるゲノム変異の SNPs チップを用いた探索(宮川; 研究協力者:藤田保健衛生大学大・岩田)、抗体ライブラリーを用いたバイオマーカーのスクリーニング(宮川; 研究協力者:藤田保健衛生大学大・黒澤):これらの解析は、バイオインフォマティクス解析ツールやデータベースなどが整備されたため、これらの解析は *in silico* での解析に転換した。
- ウイルスを用いた *in vivo* での遺伝子導入による表現型のレスキュー(宮川グループ・大平):現在も継続中であり、成熟度変化の制御に関与するとみられるシグナル分子(名称未公開)についてドミナントネガティブ体、ドミナントアクティブ体を作成中である。GFP 発現レトロウイルスを用いた遺伝子導入法は、L1-INP 細胞の同定において活用された(§ 4.1 参照)。

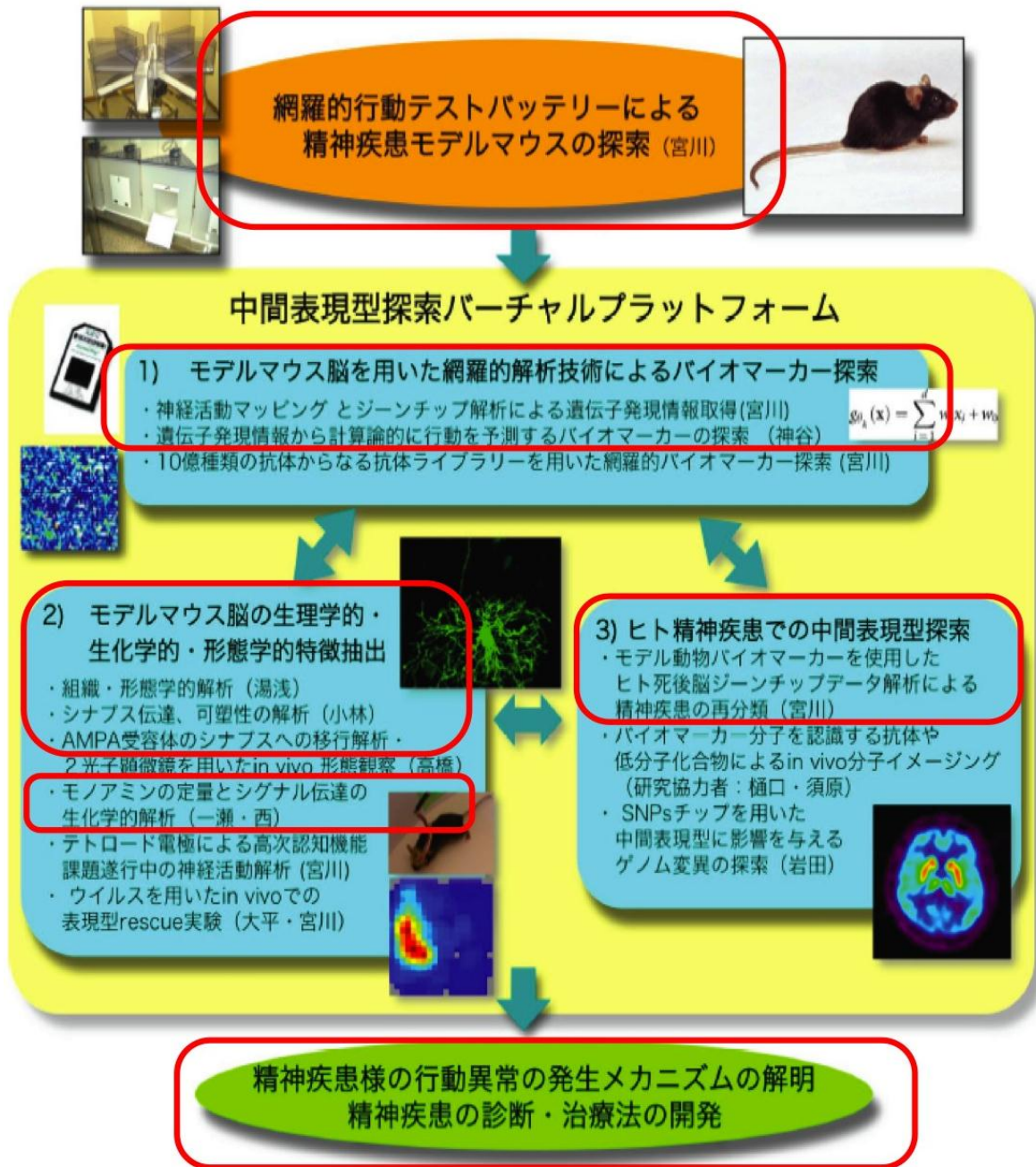


図1 当初計画の達成状況:当初の研究計画の半分以上の項目について予想を上回る成果を得た(赤で囲った項目、詳細は § 2, § 4 を参照)。

§ 3 研究実施体制

(1)「宮川」グループ(藤田保健衛生大学)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
宮川 剛	藤田保健衛生大学	教授	H19.10～H25.3
松尾 直毅	藤田保健衛生大学	講師	H20.4～H22.3
大平 耕司	藤田保健衛生大学	助教→講師	H19.10～H25.3
高雄 啓三	藤田保健衛生大学	助教	H19.10～H20.10
遠山 桂子	藤田保健衛生大学	助教	H19.10～H23.8
萩原 英雄	藤田保健衛生大学	CREST 研究員 →助教	H20.4～H25.3
小清水 久嗣	藤田保健衛生大学	CREST 研究員 →助教	H23.4～H25.3
梅森 十三	藤田保健衛生大学	助教	H23.9～H25.3
駒田 致和	京都大学大学院	ポスドク	H20.10～H20.11
戸田 哲也	藤田保健衛生大学	CREST 研究員	H20.12～H21.3
高井 聡子	藤田保健衛生大学	CREST 研究員	H21.4～H25.3
昌子 浩孝	藤田保健衛生大学	CREST 研究員	H22.4～H25.3
中村 寛則	藤田保健衛生大学	CREST 研究員	H22.9～H24.3
山崎 信幸	京都大学大学院	博士後期課程	H19.10～H20.3
宮川 亜紀	藤田保健衛生大学	研究補助員	H20.1～H24.3
吉川 園江	藤田保健衛生大学	研究補助員	H19.10～H22.3
竹内 美和	藤田保健衛生大学	研究補助員	H19.10～H25.3
立花 晶子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H19.10～H24.3
織田 礼子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.4～H22.7
村井 美彩子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.4～H25.3
堀 有沙	藤田保健衛生大学	学生アルバイト	H20.6～H22.4
岡部 美佐紀	藤田保健衛生大学	学生アルバイト	H20.6～H21.6
一柳 智穂	藤田保健衛生大学	学生アルバイト	H20.11～H22.4
安部 佳世	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.2～H21.9
加藤 七愛	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.2～H22.3
肘元 可小里	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.2～H21.3
栗田 裕子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.4～H21.12
森 智恵	JAC 株式会社	派遣	H21.4～H23.12
高宮 義博	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.5～H25.3
木瀬 環	藤田保健衛生大学	研究補助員	H21.7～H22.3
野間 聡子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H22.4～H22.12
田端 佳子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H22.4～H23.3
足立 知美	藤田保健衛生大学	研究補助員	H22.4～H23.12
竹内 理香	藤田保健衛生大学	研究補助員	H23.4～H25.3
河元 奏子	藤田保健衛生大学	研究補助員	H23.12～H24.4
杉本 渚	藤田保健衛生大学	研究補助員	H24.4～H25.3
岩永 剛	株式会社ハイテック	派遣	H24.7～H25.3

②研究項目

1. 行動実験設備のセットアップ
2. 遺伝子改変マウスの網羅的行動解析
3. 網羅的解析技術によるバイオマーカーの探索

4. 精神疾患モデルマウスの脳の生理学的・生化学的・形態学的特徴の抽出
5. モデルマウスの精神疾患様表現型のレスキュー実験
6. ヒト精神疾患での中間表現型探索

(2)「神谷」グループ(ATR 脳情報研究所)(～H21年3月)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
神谷 之康	ATR 脳情報研究所	主任研究員	H19.10～H21.3
村田 賢	ATR 脳情報研究所	研究技術員	H19.10～H21.3
山田 洋平	ATR 脳情報研究所、 東京大学	研修研究員、 博士後期課程	H19.10～H21.3

②研究項目

1. 網羅的解析技術によるバイオマーカーの探索
(機械学習アルゴリズムを用いた精神疾患モデルマウスの活動量予測)

(3)「湯浅」グループ(国立精神・神経センター)(～H20年3月)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
湯浅 茂樹	国立精神・神経センター	部長	H19.10～H20.3
相馬 美歩	国立精神・神経センター	外来研究員	H19.10～H20.3
前川 素子	国立精神・神経センター	流動研究員	H19.10～H20.3

②研究項目

1. マウスの行動異常の基盤となる脳システム機能障害の形態学的解析

(4)「一瀬」グループ(東京工業大学)(～H24年3月)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
一瀬 宏	東京工業大学	教授	H19.10～H24.3
徳岡 宏文	東京工業大学	助教	H19.10～H24.3
川畑 伊知郎	東京工業大学	博士後期課程	H21.4～H21.12
本田 俊一郎	東京工業大学	博士前期課程	H19.10～H20.3
実近 翔	東京工業大学	博士前期課程	H19.10～H21.3
本間 大悟	東京工業大学	博士前期課程 →博士後期課程	H20.4～H24.3
畑中 康人	東京工業大学	博士前期課程	H21.9～H23.3
原 慶賢	東京工業大学	博士前期課程	H23.4～H24.3
松木 繁季	東京工業大学	博士前期課程	H23.4～H24.3
門脇 広樹	東京工業大学	博士前期課程	H23.4～H24.3
磯貝 千晴	東京工業大学	研究補佐員	H22.4～H23.3

②研究項目

1. 薬剤投与を行った精神疾患モデルマウスのドーパミン変化量解析
2. Dpr マウスにおける、脳内セロトニン減少メカニズムの解析および海馬歯状回ニューロン幼若化の解析
3. Nurr1 ヘテロノックアウトマウスにおける海馬歯状回ニューロン幼若化の解析
4. 神経終末におけるドーパミン生合成量調節機構の解析

(5)「西」グループ(久留米大学)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
西 昭徳	久留米大学	教授	H19.10～H25.3
首藤 隆秀	久留米大学	助教	H19.10～H25.3
黒岩 真帆美	久留米大学	受託・共同研究 支援研究員 →助教	H21.1～H25.3
外角 直樹	久留米大学	講師	H22.4～H25.3
坂本(古賀) 通貢	久留米大学	研究補助員	H19.10～H25.3

②研究項目

1. 行動異常を示す遺伝子改変マウスの線条体スライスを用いた脳リン酸化解析
2. 大脳皮質、海馬歯状回スライスのリン酸化解析システムの構築
3. *in vivo* 条件でのマウス脳リン酸化シグナル解析システムの確立
4. 抗うつ薬慢性投与モデルでのドーパミン D1受容体機能の解析

(6)「小林」グループ(日本医科大学)

①研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小林 克典	日本医科大学	講師	H19.10～H25.3
齋藤 文仁	日本医科大学	准教授	H19.10～H22.3
織田 洋子	WDB	研究補助員	H22.4～H22.7

②研究項目

1. 精神疾患モデルマウスの脳におけるシナプス伝達及び神経細胞の興奮性の解析
2. 異なるモデルマウス間に共通する神経機能障害の抽出

(7)「高橋」グループ(横浜市立大学)(～H24年3月)

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
高橋 琢哉	横浜市立大学	教授	H19.10～H24.3
船橋 利也	横浜市立大学	准教授	H19.10～H22.3
美津島 大	横浜市立大学	准教授	H19.10～H24.3
竹本 研	横浜市立大学	助教	H20.10～H21.9
多田 敬典	横浜市立大学	助教	H19.11～H24.3
宮崎 智之	横浜市立大学	博士後期課程	H19.10～H24.3
高瀬 堅吉	横浜市立大学	助手	H19.10～H20.3
多田 敬典	横浜市立大学	助教	H19.11～H24.3
実木 亨	横浜市立大学	研究員 助教	H19.10～H21.3 H23.6～H24.3
宮崎 智之	横浜市立大学	博士後期課程 →助教	H19.10～H24.3
野口 大輔	横浜市立大学	博士後期課程	H19.10～H20.3
石原 康至	横浜市立大学	博士前期課程	H19.10～H21.3
小宮 かさね	横浜市立大学	博士前期課程	H20.4～H22.3
大屋 大祐	横浜市立大学	博士前期課程→ 博士後期課程	H21.4～H24.3
萩原 裕子	横浜市立大学	客員研究員	H19.10～H20.3
須山 紅美子	横浜市立大学	技術員	H20.6～H20.9

佐野 亜加根	横浜市立大学	技術員	H19.10～H24.3
管野 好子	横浜市立大学	技術員	H19.10～H22.5
国井 美紗子	横浜市立大学	博士後期課程	H22.4～H24.3
中島 和希	横浜市立大学	博士後期課程	H23.6～H24.3

② 研究項目

1. *in vivo* マイクロダイアリス法を用いた遺伝子改変マウスの脳内神経伝達物質測定
2. 神経細胞の *in vivo* 形態観察
3. AMPA 受容体のシナプス移行観察

(8)「池中」グループ(生理学研究所)(～H22年3月)

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
池中 一裕	生理学研究所	教授	H20.9～H22.3
宮川 剛	生理学研究所	客員教授	H20.9～(H22.3)
木村 透	生理学研究所	准教授	H20.9～H22.3
駒田 致和	生理学研究所	ポスドク	H20.12～H21.4
高井 聡子	生理学研究所	訪問研究員 (併任)	H21.4～H22.3
市川 修	生理学研究所	技術員	H20.9～H22.3
遠藤 清一郎	生理学研究所	技術補助員	H20.9～H21.3
村松 理美	生理学研究所	技術補助員	H20.9～H22.3

② 研究項目

1. 行動実験のセットアップ
2. 網羅的行動解析
3. 投薬によるレスキュー実験

§ 4 研究実施内容及び成果

4.1 「マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明」(藤田保健衛生大学 宮川グループ)

(1)研究実施内容及び成果

「**未成熟歯状回**」: 遺伝子改変マウスに対して「**網羅的行動テストバッテリー**」を行うことによって、**精神・神経疾患モデルマウスの同定を行った**。本プロジェクト開始後に110系統以上(通算合計160系統以上)について解析を実施した(Takao et al., *Mol. Brain*, 2008; Komada et al., *J. Vis. Exp.*, 2008; Nakatani et al., *Cell*, 2009; Matsuo et al., *Front. Behav. Neurosci.*, 2009a; Tanda et al., *Mol. Brain*, 2009; Tanaka et al., *J. Neurosci.*, 2009; Matsuo et al., *Front. Behav. Neurosci.*, 2009b; Yamada et al., *Nature Med.*, 2009; Ohno et al., *Nature Neurosci.*, 2009; Kaidanovich-Beilin et al., *Mol. Brain*, 2009; Takao et al., *PLoS ONE*, 2010; Koshimizu et al., *Mol. Brain*, 2012; 図2)。これらのモデルマウスの脳を「中間表現型探索バーチャルプラットフォーム」に送り込み(図1)、バイオマーカーの探索と、脳の生理学的・生化学的・形態学的特徴の抽出等を行った。とりわけ顕著な行動異常のプロファイルを示すalphaカルシウム/カルモジュリン依存性リン酸化酵素II (α CaMKII) ヘテロノックアウト (HKO) マウスにおいて成体の脳にもかわらず、海馬歯状回のはばすべての神経細胞が未成熟な状態にあるという「**未成熟歯状回**」という現象が世界で初めて見出された(Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008; 図3)。このマウスの海馬歯状回においては、歯状回顆粒細胞の成熟マーカー分子(カルビンジン)の発現低下、未成熟マーカー分子(PSA-NCAM、カルレチニン)の発現上昇、脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現低下、グルタミン酸受容体GluR1の発現低下、アストロサイトの活性化、パルバルブミン陽性介在神経細胞の脱落、苔状線維-CA3シナプスにおけるシナプス促進の低下(小林の項目を参照)などの異常が生じていた。この「未成熟歯状回」が、他の精神疾患様の行動異常を示す遺伝子改変マウス(図2C)でも見られるかどうかについて検討を行った。 α CaMKII HKOマウスと同様の顕著な行動異常を示す、Schnurri-2 (Shn2) KOマウス(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)、変異体SNAP-25ノックイン(mSNAP-25 KI)マウス(Ohira et al., *Mol. Brain*, 2013)、さらには本グループが統合失調症モデルとして過去に提唱した前脳特異的カルシニューリン(CN) KOマウスなどでも、「未成熟歯状回」が生じていることが明らかとなった。

歯状回神経細胞の成熟度の双方向性変化: 一般に広く使われている抗うつ薬であるフルオキセチンの慢性投与(Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)や、ムスカリン受容体刺激剤ピロカルピンの投与により作製した

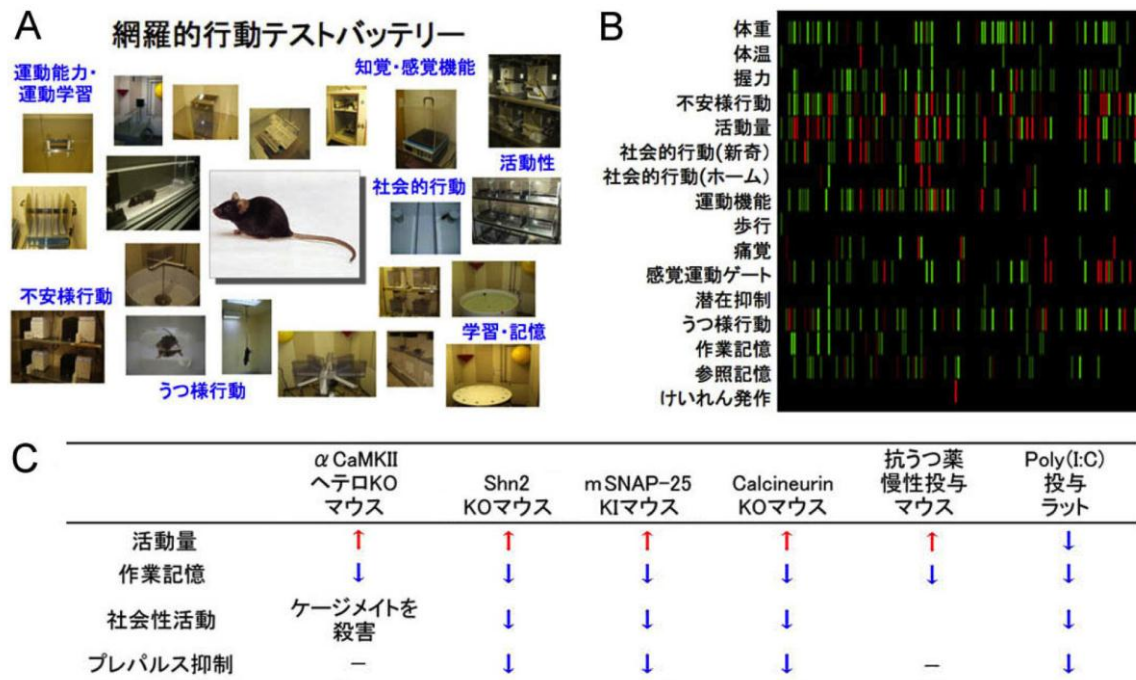


図2 「網羅的行動テストバッテリー」による精神・神経疾患モデル動物の同定: A. マウスの各種の行動異常を検出するための「網羅的行動テストバッテリー」 B. 本グループではこれまでに 110 系統以上(通算合計 160 系統以上)の遺伝子改変マウスを「網羅的行動テストバッテリー」にかけ、行動異常のプロファイルを解析した(縦の列が系統に相当。赤色が各指標の亢進・増加を、緑色が抑制・減少を示す)。C. 共通した精神疾患様の行動異常プロファイルをもつ、精神疾患モデル動物を複数系統同定した(↑が亢進・増加を、↓が抑制・減少を示す)。これらのモデル動物の脳内では、グリア細胞の活性化や、成熟神経マーカーの発現低下、非成熟神経マーカーの発現上昇などを特徴とする「**未成熟歯状回**」という現象が共通してみられた。

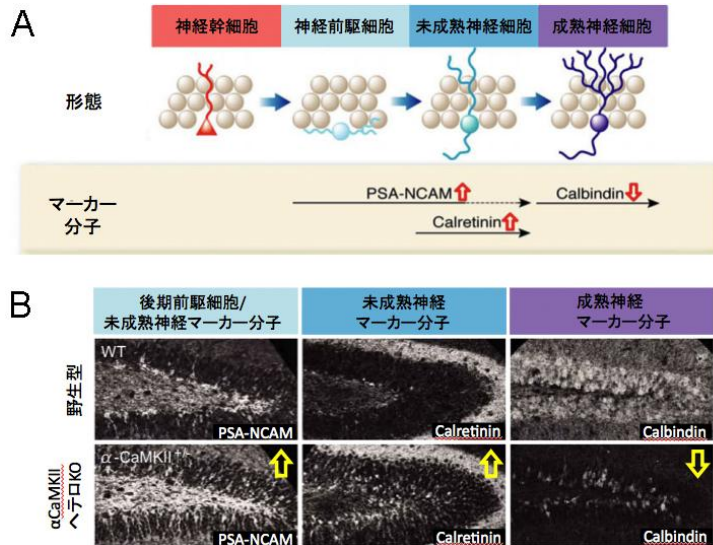


図3「非成熟歯状回」:A.歯状回神経細胞は、幼若時と成熟時では形態や遺伝子・分子発現パターンなどが顕著に異なる。B. α CaMKII のヘテロ KO マウスの海馬歯状回では、成熟度マーカー分子の発現に異常はみられる。成体の脳にもかかわらず、成熟神経マーカー分子(カルビンジン)の発現が低く、未成熟神経マーカー分子(カルレチニン、PSA-NCAM)の発現が高く、ほぼすべての歯状回神経細胞が未成熟な状態にある(Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008 より改変)。

てんかんモデルマウス(Shin et al., *Bipolar Disorders*, in press;共同研究者:アステラス製薬シカゴ研究所)などの後天的・環境的要因によって、成熟した歯状回が擬似的な未成熟状態に戻る「脱成熟歯状回」という現象を発見した。我々は、未成熟歯状回、脱成熟歯状回をあわせて「非成熟歯状回 (immature Dentate Gyrus; iDG)」と名付けた。歯状回の神経細胞の成熟度が双方向性に变化し得ることが世界で初めて明らかにされた。

「未成熟歯状回」形成の過程: iDG マウスでは、幼若期に歯状回の神経細胞が一旦成熟するものの、離乳後しばらくしてこれらの神経細胞が脱成熟することを見出した。Shn2 KO マウスの歯状回では、生後 2 週齢までは成熟・未成熟マーカー分子とも発現量に野生型と差がなかった。しかし、離乳後(生後 4 週齢)に、成熟マーカー分子の発現量が大きく減少していた。また未成熟マーカー分子の発現量は、生後 2 週齢のレベルからわずかの減少しかみられなかった。すなわち、未成熟歯状回も脱成熟の過程を経て生じていたことが明らかになった(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。これは、統合失調症が青年期以降に発症することと対応している可能性が考えられる。脱成熟の発達の分子機序の詳細が明らかになることで、統合失調症の発症機構の解明につながることを期待される。

軽度の慢性炎症: ゲノムワイドの遺伝子発現解析やプロテオミクス解析によって、この iDG を示すすべての精神疾患モデルマウスの脳において軽度の慢性炎症が共通して生じていることが明らかになってきた(表1, 図3)。さらにこの軽度の慢性炎症では、複数の補体遺伝子やMHC 遺伝子などが上昇しているが、典型的な炎症性サイトカインにはあまり変化が見られなかった(図3, Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。この非定型的とも言える炎症を特徴付ける遺伝子発現パターンは、

順位	バイオグループ	統合失調症患者		Shn2 KO マウス		SNAP-25 KI マウス							
		遺伝子数	P 値	遺伝子数	P 値	遺伝子数	P 値	遺伝子数	P 値				
1	ストレス応答	125	5.4E-44	78	1.0E-4	36	1.9E-03	18	8.3E-1	206	8.0E-41	71	1
2	免疫反応	76	3.9E-37	17	3.8E-1	24	4.3E-07	5	8.9E-1	86	1.6E-26	18	1
3	創傷応答	65	3.5E-34	22	1.1E-1	22	4.8E-08	7	4.4E-1	106	1.3E-47	15	1
4	炎症応答	49	6.8E-33	12	1.2E-1	19	7.4E-10	4	1.3E-1	70	4.9E-33	7	1
5	シナプス伝達	57	5.0E-32	10	1.5E-1	11	2.5E-02	7	5.5E-1	41	9.7E-06	47	6.4E-5
6	神経興奮伝達	59	3.2E-29	12	1.4E-1	12	4.1E-02	9	4.7E-1	48	1.9E-05	54	1.9E-3
7	細胞間シグナル伝達	74	5.5E-28	26	5.0E-3	18	5.9E-03	16	6.5E-2	66	6.4E-07	69	2.0E-4
8	免疫エフェクター過程	33	4.7E-24	5	6.5E-1	14	4.6E-06	2	7.2E-1	47	2.8E-20	8	1
9	刺激応答制御	46	7.7E-24	21	1.7E-1	23	2.5E-07	6	5.1E-1	47	4.9E-15	14	9.7E-1
10	免疫系反応の制御	41	1.3E-21	12	6.6E-1	18	2.9E-06	6	4.2E-1	73	5.3E-22	19	1

表1 統合失調症患者と精神疾患モデルマウスの脳における炎症様の遺伝子発現パターン: バイオインフォマティクスツール NextBio を用い、統合失調症患者の死後脳における遺伝子で発現変化している頻度の高いバイオグループを探索した。変化頻度の高いバイオグループの上位 10 項目のうち、7 項目が免疫系に関連するもの(グレー)であった。しかも免疫関連分子はすべて上昇数が減少数を上回っている(上昇した遺伝子数を赤文字、減少したものを青文字)。精神疾患モデルマウス(Shn2 KO マウス、SNAP-25 KI マウス)の脳と統合失調症患者死後脳の遺伝子発現パターンは高い類似性を示すことがわかる(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。

統合失調症をはじめとする精神神経疾患患者の死後脳遺伝子発現解析でも確認されており、この種の非定型炎症が精神疾患をもたらす脳の各種異常の原因の一つとなっていることが推測される。iDG マウスの脳と統合失調症患者の死後脳では C1q などの補体が軒並み上昇していた (図 4C,†; Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。C1q は活動の弱いシナプスの除去を行う“punishment signal”分子として脚光を浴びている(Fourgeaud & Boulanger, *Cell*, 2007)。一方で逆にシナプス維持に必須の Cbln (Yuzaki, *Eur. J. Neurosci.*, 2010)とその受容体の Neurexin (Itoh-ishida, *Neuron*, 2012)は共通して低下している(図 4C,‡)。実際、一部の iDG マウスにおいてはシナプスマーカーの発現減少を既に確認している。脱成熟した神経細胞では発火の閾値が低く興奮性が高くなっているが(小林の項目参照)、これに対する恒常性維持機構の応答の結果としてシナプスの減少が生じているのかもしれない(図 6)。双方向性の成熟度変化はホメオスタティック可塑性の一種である可能性がある。

エピゲノム異常: 複数系統の iDG マウスの脳では数百~数千の持続的な遺伝子発現変化が生じているが、この一部は DNA のメチル化やヒストン修飾といったエピジェネティックな変化が原因になっていることが推測される。GADD45b (Zhang et al., *JBC*, 2005)は、神経活動依存的に DNA の脱メチル化を行うが (Ma et al., *Science*, 2009)、統合失調症患者死後脳でその発現が上昇している (Marcox et al., *Mol. Psychiatry*, 2009; Gavin et al., *Neuropsychopharm.*, 2012)。iDG マウスにおいて GADD45b (図 4C, 矢印)と、同分子による脱メチル化によって発現誘導される BDNF の発現が共通して上昇していた。BDNF のプロモーター IX 領域は GADD45b により制御を受けるが、予備的な解析では、SNAP-25 KI マウスでは α CaMKII HKO マウスに比べ IX 領域の DNA の脱メチル化が顕著であった。また、SNAP-25 KI マウスでは α CaMKII HKO マウスに比べて BDNF の遺伝子発現量が高かった。iDG マウスでは転写因子である CREB のリン酸化が亢進しているが、その標的である神経活動マーカー (c-fos, Arc)の発現は逆に著しく低下している。これらは、iDG マウスや統合失調症患者の脳で、DNA メチル化などのエピゲノム異常が生じている可能性を示唆している。

表現型のレスキュー: 「非成熟歯状回」の正常化する方法を探索し、複数の iDG マウス系統において成功した。Shn2 KO マウスに抗炎症剤イブuproフェンとロリプラムを慢性投与したところ、非成熟歯状回の

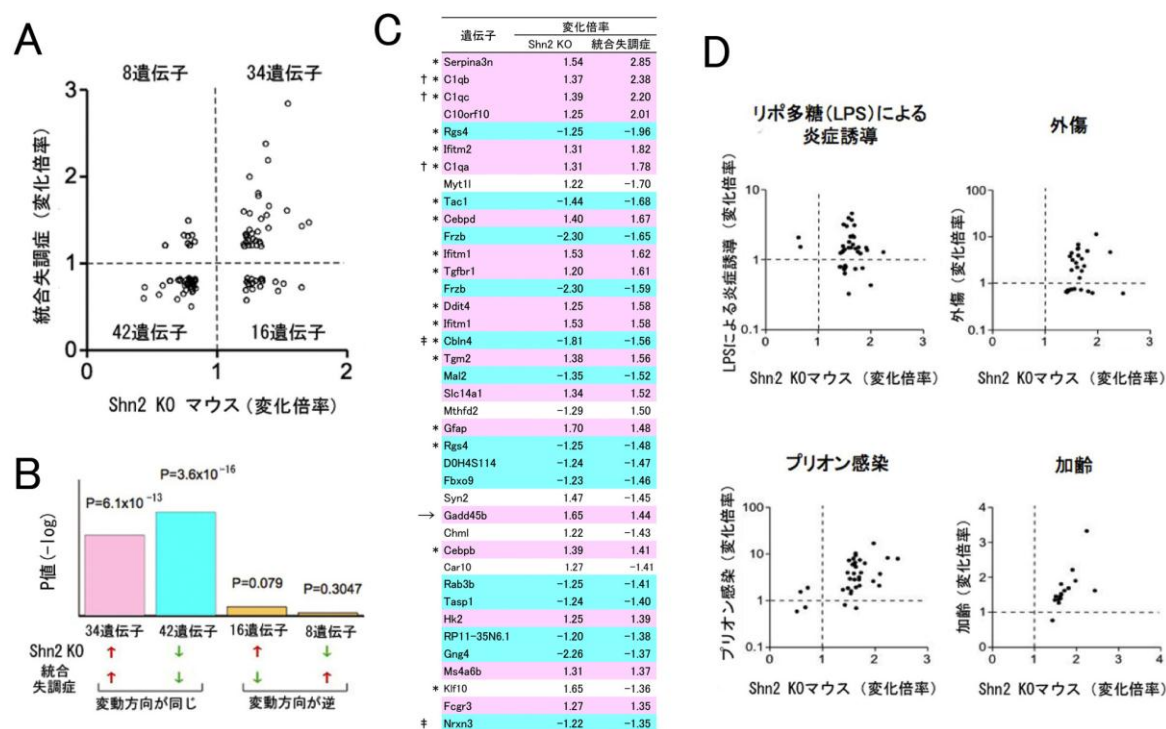


図 4 統合失調症モデルマウス・Shn2 KO マウスの脳にみられる慢性炎症に似た遺伝子発現パターン:A.Shn2 KO マウスの脳と統合失調症患者の脳では、発現が変動している遺伝子の発現パターンが似ている。ひとつの点がジーンチップでのひとつの遺伝子プローブを表している。B.Shn2 KO マウスの脳と統合失調症患者の脳で共に発現が変動していた遺伝子の変動の向きは多くが共通していた。両群で共に上昇した遺伝子を赤、共に減少したものを青、変動の向きが異なったものを黄で示す。C.Shn2 KO マウスの脳と統合失調症患者の脳で共に発現が変動した遺伝子 (赤: 両群で共に上昇、青: 共に減少)には炎症に関連する遺伝子(*)が多く含まれる。D.Shn2 KO マウスの脳と様々な炎症における遺伝子の発現パターンが酷似している (Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013; Shn2 KO マウスでは発現変化の度合いが軽度であることに注意)。こうした脳内の慢性炎症は Shn2 KO マウス以外の各種の精神疾患モデルマウスにおいても共通してみられた。

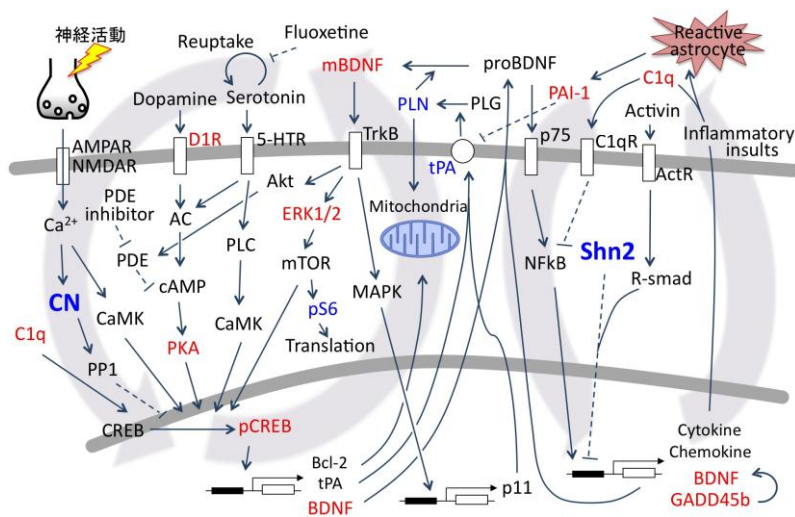


図 5 「非成熟歯状回」の共通パスウェイの同定と制御: 非成熟歯状回を示す複数系統のマウスにおいて、共通した分子発現の変化が見られることから(増加:赤文字、減少:青文字)、歯状回神経細胞の成熟度の制御に関わるパスウェイが見えてきた。これらを特異的に刺激または抑制することで脳内や行動の異常の制御が可能になることが期待される。すでに複数経路の同時刺激により脱成熟を効率的に誘導する方法を確立している(特許申請中; 西の項目参照)。

レスキュー(成熟/未成熟マーカー分子の発現の正常化、活性化アストログリアの低下)と、一部の精神疾患様異常行動の改善(作業記憶、営巣行動の改善)が確認された(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。SNAP-25 KI マウスでは抗てんかん薬バルプロ酸投与によって、非成熟歯状回のレスキュー(成熟/未成熟マーカー分子の発現の正常化、活性化アストログリアの低下)と行動異常の正常化(低下した作業記憶の改善)が確認された(Ohira et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。さらにロピプラムを投与した CN KO マウス(研究協力者: アステラス製薬シカゴ研究所)においても、iDG がレスキューされている可能性が高いことが分かってきた。抗精神病薬のリスペリドンやクロザピンなどについても単独投与や、抗炎症剤との併用投与を残りの期間中に検討する予定である。

In vitro アッセイ系の確立: 神経の成熟度を制御する物質や条件の検討においてハイスループットのアッセイ系として用いるため、歯状回神経細胞の培養系を立ち上げた。生後5日齢のマウスからの初代培養の系が確立された。これまでの予備的な解析では、ストレス応答分子であるコルチコステロンを慢性投与(1~2週間)した培養細胞では、成熟マーカー分子カルビンジン₂の発現低下が起きることが免疫細胞染色により確認された。これは *in vitro* で「非成熟歯状回」が再現されていることを示している。成熟度を制御する物質や条件のスクリーニングへの応用が期待される。

「非成熟歯状回」以外の中間表現型: Shn2 KO マウスの前頭前皮質において統合失調症患者の死後脳の前頭極と共通した遺伝子・タンパク発現パターンがみられた(図 4)ほか、統合失調症と共通した脳波パターン(θ 波の上昇と γ 波の低下)が見られること、皮質の厚さが薄くなることを見出した(Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013; 研究協力者: 生理研・高雄)。

「非成熟脳」: Perineuronal Net(PNN)は成熟脳でシナプスを保護している構造体であるが、Shn2 KO マウスとフルオキセチン投与マウスの前頭葉では PNN が形成されたパルブミン陽性介在神経細胞の割合が有意に減少しており「未成熟前頭葉」(immature prefrontal cortex; iPFC)となっている可能性が高いことを見出した。さらに、Shn2 KO マウス、CN KO マウス、 α CaMKII ヘテロ KO マウスの海馬において、成熟脳では通常はみられない C1q 陽性のアストロサイト(「非成熟アストロサイト」)が多く存在していることを突き止めた。これらは、歯状回以外の部位でも成熟度の異常が生じる「非成熟脳」というべきグローバルな現象が存在する可能性を示している。

新規の神経前駆細胞の発見: ラットの脳新皮質の表層に神経前駆細胞(Layer 1 Inhibitory Neuron Progenitor cell [L1-INP 細胞])が存在することを、GFP 発現レトロウイルスを利用することにより世界で初めて発見した(Ohira et al., *Nature Neurosci.*, 2010)。さらに抗うつ薬フルオキセチンにより L1-INP 細胞からの抑制性神経細胞の産生が誘導されること、この抑制性神経細胞の産生が脳虚血に対して神経保護作用を示すことなどを見出した(Ohira et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。薬剤などで L1-INP 細胞の増殖や分化を制御することができれば、てんかん、認知機能の低下、一部の精神疾患の新たな治療法に結びつく可能性がある。

精神疾患患者死後脳の「非成熟歯状回」: ヒト精神疾患での中間表現型探索の探索を行い、「非成熟歯状回」がヒトにおいても生じることを確認した。まず、ヒトモデルである霊長類のマーマセットにおいて、抗うつ薬慢性投与や発達期のウイルス感染モデルを用いて、マーマセットでも iDG 化が起こるかどうかの検討を進めた。Calb1、GluR1 の発現低下など、非成熟歯状回と共通した成熟度マーカー遺伝子の発現パターンが、Poly(I:C)を用いた発達期ウイルス感染モデルのマーマセットにおいても確認された(特許出願中、研究協力者: 京大霊長類研・中村; 放医研・須原)。この成果に基づき、精神疾患患者の死後脳においてア

ステラス製薬シカゴ研究所とスタンレー財団との共同研究を実施し、遺伝子・タンパク発現解析を行った。統合失調症と双極性気分障害患者の死後脳において遺伝子・タンパク成熟神経マーカーに対して幼若神経マーカーの比率が高くなるという、まさにマウスの iDG と共通した遺伝子発現パターンを確認した。さらに、統合失調症と双極性気分障害患者の死後脳の海馬においては、幼若神経マーカー分子カルレチニンのタンパク発現の上昇がみられた。「非成熟歯状回」がヒトの統合失調症患者と双極性気分障害患者の死後脳でも見られることを確認した(Walton et al., *Trans. Psychiatry*, 2012)。

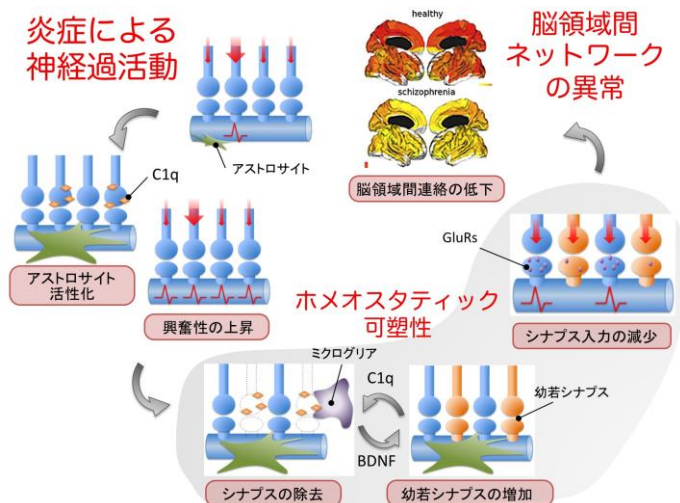


図 6「慢性炎症-未成熟脳モデル」: 遺伝・環境要因により生じた軽度慢性炎症によって、アストロサイトの活性化(幼若化)や、補体 C1q の発現上昇が誘導される。C1q は“punishment signal”分子として働き、活動の弱いシナプスの除去を行う(Fourgeaud & Boulanger, *Cell*, 2007)。また C1q は cAMP-CREB 経路を介して神経細胞の興奮性を上昇させる(Binoit et al., *J. Neurosci.* 2011)(図左上)。これに対してホメオスタティック可塑性による調節機構が働き、失われたシナプスを補うため BDNF が幼若シナプスの生成を誘導し、興奮性の上昇に対してはグルタミン酸受容体 GluR の量が低下しシナプス入力減少が誘導される(図右下)。こうしたシナプスの変化が、脳領域間のネットワークの異常を導き(図右上)幻覚や妄想などの精神症状を引き起こす。

類似研究の研究動向・状況および本研究課題の位置づけ

「非成熟歯状回」: 我々は、世界に先駆けて「非成熟歯状回」という現象を発見した。さらに、成熟した歯状回の神経細胞が、薬物投与やけいれん発作によって疑似的な未成熟状態に舞い戻ってしまうという「脱成熟」という現象も見出した。歯状回の神経細胞の成熟度が双方向性に变化しうることを突き止めたわけであるが、この現象は、分子レベルの変化、電気生理学的変化として極めて明快に、そして容易に区別することができるのはっきりとした現象である。精神疾患は神経細胞死を伴う神経疾患とは異なり、脳内の生物学的異常が未だに謎のままである。精神疾患研究の歴史でここまではっきりとした脳内の現象は初めてではないかと考えられる。

さらに、iDG の発見に刺激され、情動を司る扁桃体においても「脱成熟」が生じること(Karpova et al., *Science*, 2011)、統合失調症患者の大脳皮質のパルパルブミン陽性抑制性介在細胞が擬似未成熟状態にあること(Gandal et al., *PLoS ONE*, 2012)なども最近報告されており、神経細胞の成熟度の異常が海馬歯状回のみならず、脳の様々な細胞で起こりうることがわかりつつある。

また、iDG の研究は、以下に示すように、海外の著名な研究者や製薬会社と共同研究に発展している。この事は、精神疾患に関する研究にとって、iDG の持つ重要性を示唆するものである。今後、iDG に関する研究が、国内外で大きく広がっていくことが想像される。

- ・ノーベル賞受賞者である Paul Greengard 教授(ロックフェラー大)との共同研究により、抗うつ薬であるフルオキセチンによる iDG 化によってドーパミン D1 受容体とそのシグナル経路(図 5)が増強されることがわかった(特許出願中、西グループの項目を参照)。
- ・統合失調症治療薬クロザピンの発見者の Herbert Meltzer 教授(ノースウエスタン大)をはじめとする国内外の研究者に、Shn2 KO マウスを送付済み/予定である。同マウスは統合失調症モデルマウスとして研究に広く活用され始めている。
- ・本研究プロジェクトは、製薬企業との共同研究として、iDG に関する知見や iDG を生じているマウスを活用した創薬研究にも展開している。田辺三菱製薬株式会社と、iDG に関する共同研究を実施中(守秘義務有り)であるほか、アステラス製薬シカゴ研究所と、マウスを用いた iDG に関する共同研究および、コンサルティングを行っている(守秘義務有り)。ピロカルピン誘発てんかんマウスモデルにおいて歯状回の脱成熟が生じることを見出した(Shin et al., *Bipolar Disorders*, in press)。また、アステラス製薬シカゴ研究所に加えスタンレー財団と共に、統合失調症、双極性気分障害患者の死後脳において遺伝子・タンパクの発現解析を行った。これら精神疾患患者の死後脳において、iDG が生じることを確認した(Walton et al., *Trans. Psychiatry*, 2012)。
- ・精神疾患や薬物依存症の研究者として著名な Eric Nestler 教授の研究室と共同研究を行っている。転写因子の一つである Δ FosB が α CaMKII の発現を制御することが、すでに Nestler 教授らによって報告されている(McClung and Nestler, *Nat. Neurosci.*, 2003)。さらに、Nestler 教授らは、 Δ FosB のクロマチン免疫沈降法を確立しており、この方法を用いて、iDG を生じているマウスのエピジェネティックな機構についての解析を行っている。

脳の慢性炎症を示す複数の精神疾患動物モデル: 疾患の病因・病態を明らかにし、その予防・治療法を確立するためには、適切な動物モデルを有することが必須である。しかしながら、統合失調症や双極性気分障害のような精神疾患の場合、これまで決定的な動物モデルがなく、結果、その研究が遅れていた。特に、慢性炎症を示し、かつ行動レベルでも統合失調症様の一連の症状を示すような動物モデルは皆無であった。我々が同定した一連の精神疾患モデルマウスは行動レベルでの異常のパターンが統合失調症患者に似ているだけでなく、脳の分子発現パターンや脳波の特徴まで酷似しているほか、共通して極めてロバストな慢性炎症を示す。これまでの統合失調症に関する既存の諸仮説との整合性も高い。NF- κ B の内在性抑制因子である Shn2 の KO マウスは行動レベルでの異常のパターンが統合失調症患者に似ているだけでなく、脳の遺伝子発現パターンまで酷似しており極めて妥当性の高い動物モデルだといえる(表 1, 図 4; Takao et al., *Neuropsychopharmacology*, 2013)。

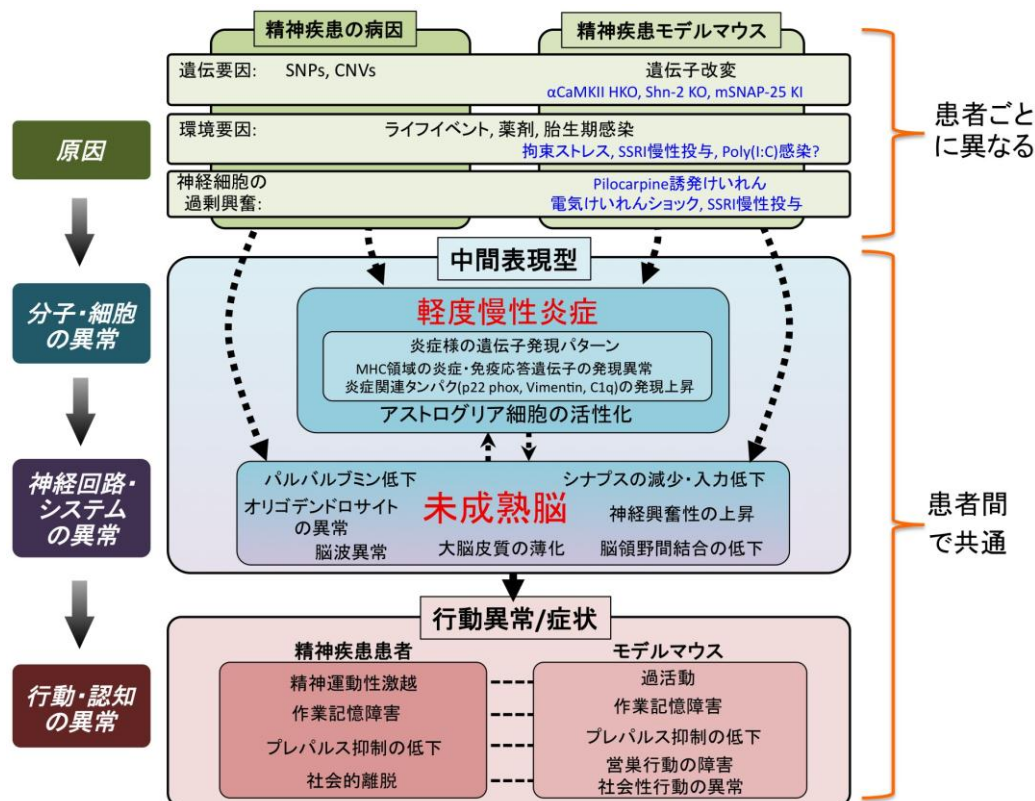


図 7 本研究にもとづく精神疾患の病態モデル: 複数の遺伝的要因、環境要因などのユニークな組み合わせの患者毎に異なる発症要因が、軽度の慢性炎症や、歯状回や前頭葉における一部の細胞の成熟度の異常など、さまざまな脳内の異常・中間表現型を導く。これらは患者間で程度共通しており、これらが、共通した様々な行動異常を導くと考えられる。

(2)研究成果の今後期待される展開

1. 成果の今後の展開見込

A. 分子機序の解明

- ・非成熟状態をはじめ軽度慢性炎症などの脳内の異常を安定させてしまう機構があるはずであるが、それが何か分かっていない。分子メカニズムの解明を目指す。本研究によりエピジェネティックな機構の関与が示唆されるため、従来の細胞内シグナルタンパクによるシグナル伝達の解析に加え、エピゲノム解析が必要と考えられる。
- ・発達段階における正常な未成熟状態と、成体での異常な非成熟状態は何か違うはずである。しかしその違いがどのようなものかは不明である。発達期の個体と、iDG を示す成体との遺伝子・タンパク発現パターンの比較を行うことにより検討する。これが明らかになることで成熟度の人為的な制御法の確立につながる事が期待される。
- ・未成熟状態と軽度慢性炎症は、統合失調症や双極性気分障害、てんかんで共通しているが、それぞれの疾患に効果を示す薬物が違うことが分かっている。こうした特異性がどこで決定されるのかは不明である。様々な iDG マウスの詳細な比較検討を行うことにより、共通した脳内の異常から、特異性が生じる分子機序について調べていく予定である。疾患のタイプに対して最適な治療法の確立につながる事が期待される。

B. 神経細胞の成熟度の制御法の確立

神経細胞の成熟度を制御(成熟/脱成熟)する薬剤を大規模にスクリーニングする必要がある。成熟度の制御による精神疾患の予防・治療法への実用化を念頭に、既存の食物、薬物などから検討を行っていく。まず *in vitro* の培養系をハイスループットアッセイ系として活用し、候補物質や条件を絞り込み、さらに *in vivo* で検証を行う。各モデルマウスで最適な方法は異なることが考えられるため、複数のモデルで実施する。またヒト iPS 細胞から神経細胞やグリア細胞を誘導し、成熟度を制御する方法を検討する。

C. 機能的意義の解明

非成熟歯状回や軽度の慢性炎症など個々の中間表現型が、細胞レベルから個体レベルにおいて、どのような影響を及ぼすのか解明する必要がある。光遺伝学による神経活動制御や、部位・時期特異的ノックアウト等の技術を用い、個体において成熟度変化や慢性炎症を誘導する。2光子イメージングや3D 電顕によるコネクトーム解析を用いたスパインレベルの形態観察や、網羅的行動テストバッテリーによる行動解析などを行い、機能的意義の解明を目指す。

2. 想定される科学技術や社会への波及効果

本研究によって同定された各種の精神疾患モデルマウスにおいて、脳の成熟度の異常や慢性炎症が各種の脳内異常、行動レベルでの障害を引き起こすメカニズムが解明されることによって、統合失調症、双極性気分障害、うつ病、自閉症などの各種の精神疾患の予防・治療法の確立に繋がる可能性が考えられる。本研究により精神疾患への関与が示唆されている C1q(図 4, 6)やその受容体は、立体構造がすでに明らかにされており、創薬に結びつきやすいと考えられる。本研究では iDG マウスにおいて、様々な薬物投与により脳内や行動の異常を緩和することを試みてきた。その結果、Shn2 KO マウスにおいて抗炎症作用を持つロリプラムとイブプロフェンの併用によって、脳内の炎症マーカーの低下、歯状回神経細胞の成熟化、作業記憶の障害を始めとする行動レベルでの異常の正常化に成功している。他のマウスについても検討中であるが、異なる遺伝的発症要因をもつ各モデルにおいてそれぞれ異なる最適な予防・治療法があることが予想される。それらが明らかになり、それぞれの病因・病態に対応した患者を推定する方法を開発することによって、各人の遺伝的素因や発症要因などに合わせたオーダーメイドの予防・治療法が可能になることが期待できる。

4. 2 「遺伝子発現データからの行動の予測」(株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR)脳情報研究所 神谷グループ [H19~H20]

(1) 研究実施内容及び成果

本グループは、他プロジェクト(脳科学研究戦略推進プログラム)参画のため、平成 21 年度以降は研究協力者となり、それ以降の研究は宮川グループを主体に行われた。

近年のブレイン・マシン・インターフェース(BMI)技術の進展が示唆するように、脳から情報を読み出し利用する技術は将来われわれの社会や生活に大きな変化をもたらすポテンシャルを秘めている。従来のシステム神経科学における「脳を読む」アプローチは神経細胞のスパイク活動、局所電位、

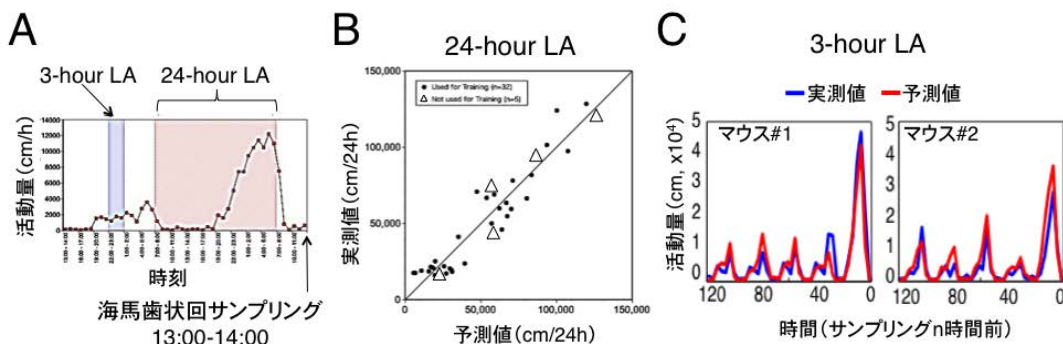
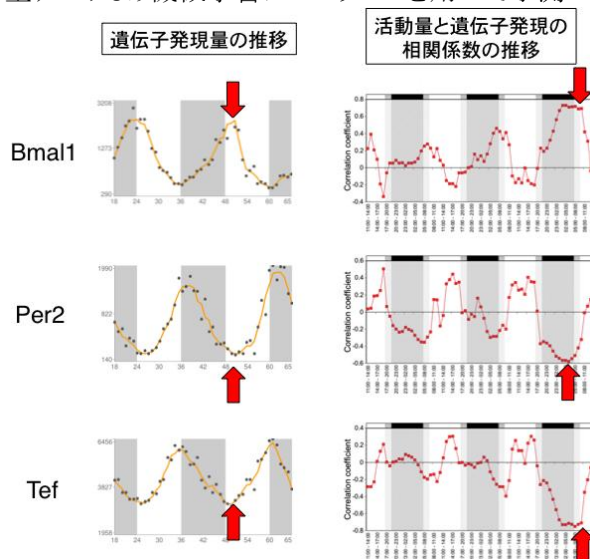


図 8 活動量の推移の推定: 脳内の遺伝子発現情報から機械学習アルゴリズム(Sparse Logistic Regression 法)を用いて予測モデル作成し、サンプリング前 24 時間分の活動量(24-hour LA; A)を推定すると、実測値とかなり相関が高く、正確に推定できることがわかる(B)。 (C)サンプリング時から遡って 3 時間の時間枠毎でモデルを作成し(3-hour LA; A)、それを任意の時間分(Cは 5 日間)繰り返し推定を行い、活動量の時間的推移を推定した。サンプリング時の遺伝子発現情報から、過去数日分の活動量を正確に推定できた。

血流変化などから行動や内部状態を予測するもので、筋出力や認知活動に直結した時定数の短い情報の解読を目指している。本プロジェクトでは、脳内の遺伝子発現パターンから動物の一日の活動量など、比較的長い時定数の行動パラメータに関する定量的予測を行う。本グループはこれまでヒトの脳活動画像から入力刺激や心理状態を予測する手法を開発し、解像度が限られた画像からでも詳細な知覚・運動パラメータの推定が可能であることを示してきた。その手法を遺伝子発現データに合わせて改良し、行動の予測を行うとともに、行動予測に必要な遺伝子群の同定を目指した。宮川

ループの研究から、 α CaMKII HKO マウスは、長日周期で活動量の変動を繰り返す「気分の波」様の行動表現型を示すことが明らかとなり、躁うつ性気分障害のモデルとして考えられる。このマウスを活用し、気分の調節に重要な役割を持つ海馬歯状回のジーンチップ解析を行い、その遺伝子発現量データより機械学習アルゴリズムを用いて予測モデルを作成し活動量変化の予測を試みた。



α CaMKII HKO マウスにおいて、海馬歯状回の遺伝子発現パターンから、過去の一定期間における活動量の変化の定量的な予測を行うことに成功した(図 8)。たいへん意外なことに、予測式に含まれる歯状回の遺伝子の大半が時計遺伝子(Bmal1、Per2、Tef など)であった。これらの遺伝子は、その発現と活動量との相関係数が長日周期で推移を示すことも明らかとなった(図 9)。

図 9 活動量との相関が長日周期で推移する時計遺伝子:時計遺伝子 Bmal1、Per2、Tef などの時計遺伝子は、その発現が既日周期を示すことが知られているが(左列)、活動量と相関して長日周期で推移することが明らかとなった(右列)。http://wasabi.itmat.upenn.edu/circa より一部改変。

時計遺伝子群が、既日リズムに関わる他に、長日周期と共に発現量が変化することを世界で初めて示す発見である。さらに、これらの遺伝子発現制御に関わるものが推測される cAMP にも着目して解析を進めた結果、海馬歯状回の cAMP 量は活動量と負の相関を示すという初歩的なデータを得ている。また、血漿メタボローム解析を用いて、同様に活動量の予測を行うことが可能かについても検討を行った(研究協力者、神戸大学、吉田)。同グループは各種質量分析計を用いた代謝産物の高感度の網羅的解析システムを有しており、このシステムを活用して血漿のメタボローム解析を行った。 α CaMKII HKO マウスにおいて、血漿メタボロームパターンからも過去の短期・中期的な活動量の変動を予測することに成功した(図 10)。

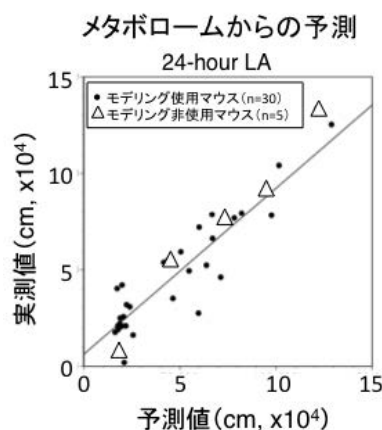


図 10 血漿メタボロームからの活動量の予測:血漿メタボローム解析を行い、その発現パターンから Artificial Neural Network Ensemble 法により予測モデルを作成し、サンプリング前 24 時間分の活動量(24-hour LA)の予測を行った。予測値は実測値とかなり相関が高く、精度良く予測できることがわかる。

(2) 研究成果の今後期待される展開

このアプローチによって、精神疾患にともなう行動パターンの周期的変動と遺伝子発現パターン、および血漿メタボロームパターンの関係についての理解が深まり、これらの分子発現プロファイルを利用した精神疾患の予防・診断・治療法の開発の可能性が拓かれることが期待される。

4. 3 「マウス行動異常の基盤となる脳システム機能障害の形態学的解析」(国立精神神経センター湯浅グループ[H19])

(1) 研究実施内容及び成果

湯浅グループは、平成 19 年度のみ本 CREST プロジェクトに参画した。宮川グループにて同定された精神疾患モデルマウス(Shn2 KO マウス)の海馬において、行動異常の原因となる形態学的異常がみられないかの予備的解析を、電子顕微鏡観察、免疫組織化学染色などにより行った。

(2) 研究成果の展開

本グループは、H20 年度より研究協力者となった。それにしたがって、本チームが担当する研究課題「マウス行動異常の基盤となる脳システム機能障害の形態学的解析」は、宮川グループが H20 年度より引き継いだ。本グループにより特定された実験条件や予備的知見は、宮川グループにおけるモデルマウスの脳の組織学・形態学的解析に活かされた(宮川グループの項目参照)。

4.4 「精神疾患モデルマウスの行動異常とモノアミン代謝の関連の解析/モノアミン代謝調節機構の解析」(東京工業大学 一瀬グループ [H19~H23])

(1)研究実施内容及び成果 現在、精神疾患の治療に使われている薬物の多くはモノアミン代謝の変化を起こすことにより、それらの薬理効果を発揮していると考えられる。しかし、疾患特有の症状を引き起こす原因となっている脳内責任部位や、薬理効果の作用点となっている脳内部位については不明な点が多い。当グループに作成および、宮川グループにおいて同定された系統を含む複数系統の精神疾患モデルマウスについて、脳内部位別にモノアミン代謝の変化の生化学的な解析などを行った。これらのマウスに薬物を投与することによる行動変化や、それに伴うモノアミンの変化などを解析し、マウスの行動変化とモノアミン代謝の関連を明らかにすることを目的とした。

DPR KO マウス:一瀬グループで独自に作出した DPR KO マウスは、宮川グループと共同で行った網羅的行動解析から、ヒトの心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 様の行動異常を示す実験結果が得られている。このマウスは、BH4 の再還元を行うジヒドロプテリジン還元酵素のノックアウトマウスであり、脳内 BH4 は低下していないにもかかわらず脳内セロトニン量が野生型の約 25% に低下している。同マウスにおける PTSD 様行動変化とセロトニン低下の分子機構の解明を目指した。さらに、「非成熟歯状回」の有無を組織化学的に解析したが、野生型マウスと比べて大きな変化は観察されなかった。また、抗 DPR 抗体を自家作製して DPR の脳内分布の解析を行った。その結果、モノアミンニューロンでの発現は相対的に弱く、オリゴデンドロサイトに強く発現していることが明らかとなった。

Nurr1 KO マウス:核内受容体 Nurr1 を欠損したマウスは中脳ドーパミンニューロンの分化が正常に行われなことが知られており、生後 1 日で死亡する。Nurr1 のヘテロ KO マウスは、新規環境で過活動を示し、統合失調症様の行動異常を示すことが報告されている (Rojasu et al., *Mol. Psychiatry*, 2007)。Nurr1 ヘテロ KO マウスの海馬歯状回で「非成熟歯状回」が観察されるかを、組織化学的・生化学的・電気生理学的に解析したが、野生型マウスと比べて大きな変化は観察されなかった。

Pah^{enu2} マウス:DPR KO マウスは肝臓でのフェニルアラニン水酸化酵素の反応が障害されているためにマイルドな高フェニルアラニン血症を示している。そのため、高フェニルアラニン血症による脳内モノアミンへの影響を調べるために、フェニルアラニン水酸化酵素遺伝子に変異を持つミュータントマウス (Pah^{enu2} マウス) の脳内アミンの解析を行った。その結果、脳内モノアミン量が DPR KO マウスと同様にセロトニン量の著明な減少を示していることが明らかとなった。

α CaMKII ヘテロ KO マウス:宮川グループで同定された精神疾患モデルマウスである α CaMKII ヘテロ KO マウスにおいて、脳部位別モノアミンの測定を行った。海馬、線条体、前頭前野においてドーパミン代謝回転が亢進傾向にあることを示した (Yamazaki et al., *Mol. Brain*, 2008)。

Shn-2 KO マウス:宮川グループで同定された精神疾患モデルマウスである Shn-2 KO マウスの海馬では、ドーパミンやセロトニンなどの量はほとんど変化せず、モノアミン放出の低下によると考えられるモノアミンの代謝回転の低下が起きていた。同マウスについて、横浜市大の高橋グループと協力して、NMDA 受容体阻害剤・MK-801 を投与した時に引き起こされるマウスの行動変化とマイクロダイアライシスによるモノアミン放出量の変化について解析を行ったが、特に統計的な有意差は見られなかった。

また、モノアミン代謝変化が生じる分子基盤を明らかにするために、モノアミン代謝調節機構について検討した。特にモノアミン生合成に必須な補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH4) 代謝とモノアミン生合成との関連に焦点を当て、BH4 代謝関連遺伝子ノックアウトマウスの生化学的・行動学的解析を行った。一瀬らは、BH4 生合成酵素の KO マウスで脳内 BH4 量が低下すると、ドーパミン・ノルアドレナリンの生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) のタンパク質量の低下が見出している。このとき、TH と同じく BH4 を補酵素とし、セロトニン合成を司るトリプトファン水酸化酵素のタンパク質量には変化がなく、脳内 BH4 量の減少はドーパミン・ノルアドレナリン代謝とセロトニン代謝に異なる影響を与えることが判明した。脳内におけるモノアミン量のバランスは、脳内の情報処理や行動に影響を与える重要な因子である。そこで、神経終末における TH タンパク質量制御の分子機構について検討を行った。TH タンパク質量制御機構の解析には、ラット褐色細胞腫由来培養細胞である PC12 細胞を用いた。ユビキチン-プロテアゾーム系は主要なタンパク質分解経路の一つとして知られている。PC12 細胞のプロテアゾーム活性を MG-132 で阻害したところ、リン酸化された TH タンパク質が不溶性凝集体を作り細胞内に蓄積することを見出した。これまで、リン酸化 TH の分解経路については全く明らかにされていなかったが、リン酸化 TH がプロテアゾーム系を介して分解制御されていることが示唆された (Kawahata et al., *J. Neural Transmission*, 2009)。また、精神疾患と深い関わりを持つドーパミンニューロンにおいて、神経終末におけるドーパミン量の調節がどのようなメカニズムにより調節されているかを、ドーパミン生合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) を黒質で選択的に遺伝子破壊することにより解析した。その結果、黒質で TH 遺伝子を破壊した後でも、神経終末の存在する線条体のドーパミン量は約 2 週間後までほとんど減少しないことがわかった。これは、神経終末におけるドーパミン量の高度な調節機構の存在を示唆している (図 11: Tokunaga et al., *JBC*, 2011)。

(2)研究成果の今後期待される展開 フェニルアラニン水酸化酵素遺伝子に変異を持つ Pah^{enu2} マウスの脳内アミンの解析により、脳内モノアミン量が DPR KO マウスと同様にセロトニン量の著明な減少を示していることが明らかとなった。これは、DPR KO マウスの脳内モノアミン変化の原因が高フェニルアラニン血症にあることを示唆している。ヒトのフェニルケトン尿症患者においても、低フェニルアラニン食を中止することにより自閉的傾向や不安、社会適応性の障害が現れることが認められており、本研究は高フェニルアラニン血症による神経機能障害の発症機構を明らかにできる可能性がある。また、神経終末におけるドーパミン量

の調節機構は、パーキンソン病における代償機構や、抗精神病薬の作用機序に関連している可能性が考えられ、本研究は、それらの精神神経疾患の病因・病態の解明や、予防・治療法の開発に結びつくことも期待される。

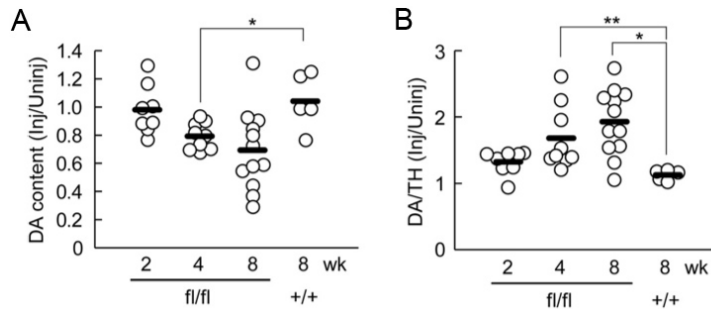


図 11. 神経終末におけるドーパミン量の高度な調節機構の存在: A. 黒質で TH 遺伝子を破壊した $Th^{fl/fl}$ マウスの神経終末のドーパミン量の変化。2 週間までほとんど減少がみられない。B. THタンパク量に対するドーパミンの相対量の変化。THタンパク量に対しドーパミン量の増加がみられる。これらはドーパミン量の高度な調節機構が存在することを示唆している(Tokunaga et al., *JBC*, 2011)。

4. 5 「精神疾患モデルマウスの脳のシグナル伝達の生化学的解析」(久留米大学 西グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

A. 「精神疾患モデルマウスの脳のシグナル伝達の生化学的解析」により、精神疾患の中間表現型に共通するシグナル伝達異常を明らかにすることを目的とした。精神疾患様行動異常を示す遺伝子改変マウスについて、細胞内シグナル伝達の要の分子である DARPP-32 や inhibitor-1 に加え、GluR1、ERK などのリン酸化・脱リン酸化シグナル伝達系について解析を行った。

1. 未成熟歯状回でのドーパミン D1 受容体シグナル解析: α CaMKII HKO マウス、Schnurri-2 KO マウス、カルシニューリン KO マウスの D1 受容体シグナル解析を行った。各マウスの歯状回スライスにおいて、D1 受容体アゴニストである SKF81297 刺激により、 α CaMKII HKO マウスとカルシニューリン KO マウスでは DARPP-32、GluR1、ERK のリン酸化が、Schnurri-2 KO マウスでは GluR1、ERK のリン酸化が亢進していた。このことより、未成熟歯状回では、D1 受容体シグナルが亢進していることが明らかとなった。

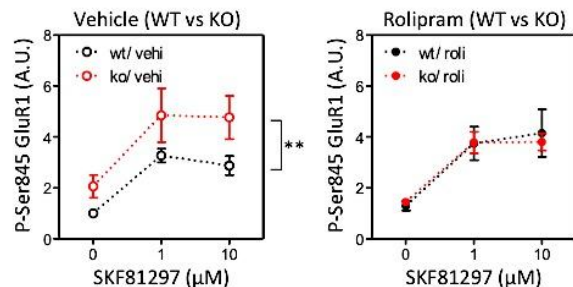


図 12 未成熟歯状回正常化時の D1 受容体シグナルの変化: Vehicle 投与群において、基底状態、あるいは D1 受容体アゴニスト SKF81297 刺激時の GluR1 のリン酸化はカルシニューリン KO マウスで高いが(左)、ロリプラム慢性投与後、その差は消失していた(右)。未成熟歯状回の正常化時に D1 受容体シグナルの変化が関与していることが示唆される。

2. 未成熟歯状回の正常化時のシグナル解析: 宮川グループの研究により、ホスフォジエステラーゼ阻害剤であるロリプラムの慢性投与により、カルシニューリン KO マウスにおいて未成熟歯状回が正常化されるデータが得られた。未成熟歯状回正常化の際のシグナル変化を調べるため、ロリプラム投与後の歯状回における D1 受容体シグナル解析を行った。カルシニューリン KO マウスにおける D1 受容体アゴニスト SKF81297 に対する GluR1 と ERK のリン酸化反応の亢進は、ロリプラム慢性投与により消失することが明らかとなった(図 12)。このことより、未成熟歯状回の正常化に GluR1 と ERK のリン酸化の反応性の変化が関与していることが示唆された。

B. 未成熟歯状回は複数系統の精神疾患モデルマウスや、統合失調症・双極性気分障害患者において認められ、精神疾患の中間表現型として注目されるようになった。さらに、宮川・小林グループの研究により、抗うつ薬 SSRI であるフルオキセチンの慢性投与により未成熟歯状回と類似した変化が誘導されることが明らかとなり、小林らは「フルオキセチンの慢性投与による脱成熟歯状回の誘導」として報告している。この結果は、抗うつ薬の作用機序に、脱成熟歯状回の誘導が重要であることを示唆している。そこで、我々のグループでは、「抗うつ薬慢性投与モデルでのドーパミン D1 受容体機能

の解析」として、フルオキセチンにより誘導された脱成熟歯状回におけるドーパミン D1 受容体シグナルを解析した。

1. フルオキセチンによる脱成熟歯状回におけるドーパミンD1受容体シグナルの亢進: フルオキセチン慢性投与により、歯状回においてドーパミン D1受容体タンパクの発現が4倍に増えていた。さらに、歯状回スライスを用いて D1 受容体シグナルを解析したところ、D1受容体アゴニスト SKF81297 刺激による DARPP-32 および ERK のリン酸化が、フルオキセチン投与マウスで亢進していた。これらより、フルオキセチンにより誘導された脱成熟歯状回では、D1受容体の発現および D1受容体シグナルが亢進していることが明らかになった。

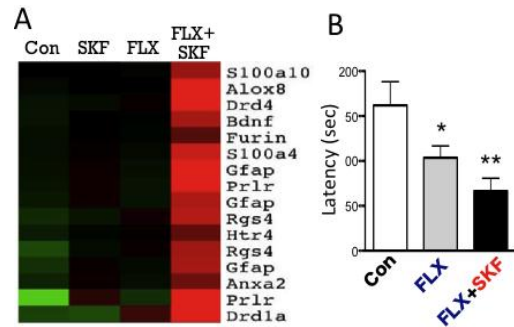


図 13 フルオキセチン誘導脱成熟歯状回における D1 受容体アゴニスト増強作用: (A)フルオキセチン (FLX) 単独、D1 受容体アゴニスト SKF81297 (SKF) 単独、あるいはこれらの併用投与後の歯状回のマイクロアレイ解析。SKF の併用投与は FLX による脱成熟歯状回で顕著に遺伝子発現を増強させた。(B) 新規抑制摂食試験。FLX で新規環境下での摂食までの時間が短縮したが、SKF との併用でさらなる時間の短縮が見られた。

2. 脱成熟歯状回におけるドーパミンD1受容体発現細胞の同定: D1R-GFP マウスにフルオキセチンを慢性投与し、脱成熟歯状回におけるドーパミン D1受容体発現細胞の同定を行った。コントロールの歯状回での D1R-GFP の発現は、Calbindin の発現が高い顆粒細胞で乏しく、Calbindin の発現が低い顆粒細胞で高かった。一方、フルオキセチン誘導脱成熟歯状回では、Calbindin の発現が低下した顆粒細胞で D1R-GFP の発現が顕著に増加していた。以上より、フルオキセチン慢性投与は既存の成熟顆粒細胞の脱成熟を誘導し、脱成熟した顆粒細胞でドーパミン D1 受容体の発現が増加することが明らかになった。

3. 脱成熟歯状回における D1受容体の機能解析: フルオキセチンにより誘導された脱成熟歯状回に発現するドーパミン D1受容体の機能解析を行うために、フルオキセチン慢性投与 (14 日間) に加え、D1受容体アゴニスト (SKF812978; 最終 5 日間) を投与した。その後、歯状回サンプルをマイクロアレイ解析に供した。その結果、D1アゴニスト単独は遺伝子発現にほとんど影響しなかったが、フルオキセチン慢性投与との併用により、フルオキセチンにより発現が増加する遺伝子群の発現を顕著に増強した (図 2A)。また、フルオキセチン単独では変動しなかった遺伝子群でも発現増加が認められた。さらに新規抑制摂食試験において、フルオキセチン慢性投与により新規環境下での摂食までの時間が短縮し、D1アゴニストの併用により、さらに時間が短縮した (図 13B)。これらのことから、D1 受容体シグナルは、フルオキセチンによる歯状回の脱成熟、抗うつ作用の発現を増強する効果をもつことが示唆された。また、D1 受容体アンタゴニストである SCH をフルオキセチンと同時に投与すると、フルオキセチンにより誘導される脱成熟歯状回を示す遺伝子発現パターンを一部抑制した (図 14)。以上のことから、D1 受容体シグナルは、脱成熟歯状回の増幅系として機能している可能性が考えられる。

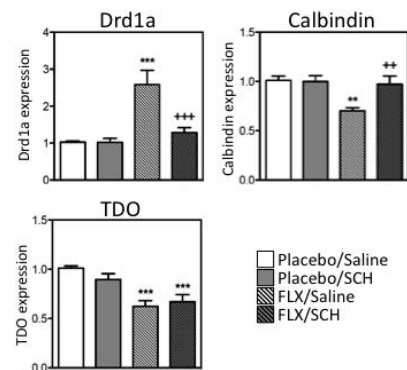


図 14 歯状回の脱成熟における D1 受容体アンタゴニストの効果: フルオキセチンにより誘導される Drd1 の発現上昇、Calbindin の発現低下は、D1 アンタゴニスト SCH の併用により抑制された。TDO の発現は影響を受けなかったため、TDO/キヌレニン系の下流に D1 受容体シグナルが位置している可能性がある。

(2)研究成果の今後期待される展開

精神疾患の有力な中間表現型候補である非成熟歯状回において、また、その正常化時において、ドーパミン D1 受容体シグナルが変化することがわかり、このシグナル経路が治療薬のターゲットになり得る可能性が示唆された。また、抗うつ薬 (SSRI) であるフルオキセチンは歯状回の脱成熟を誘導し、脱成熟歯状回の顆粒細胞にドーパミン D1 受容体の発現を促進することが明らかになった。さらに、顆粒細胞に発現したドーパミン D1 受容体は、フルオキセチンとの相互作用により脱成熟歯状回の増幅系として機能していることが示唆された (図 15)。この結果は、ドーパミン D1 受容体をターゲットとした薬物療法が、抗うつ薬の作用を増強するうつ病治療併用薬として有用である可能性を示唆しており、「精神疾患モデルマウスの中間表現型の研究」から展開した本研究はうつ病薬物療法の発展に貢献する重要な研究と考えている。

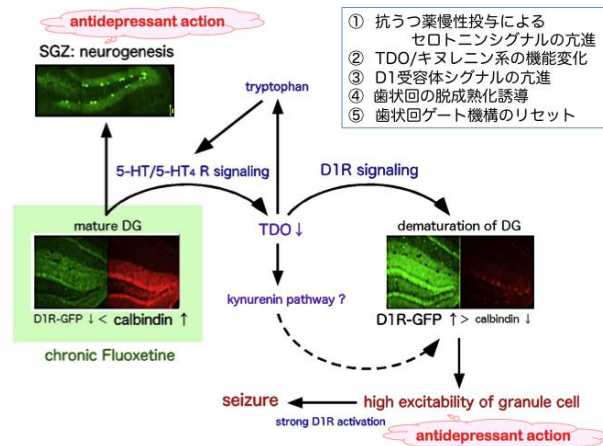


図 15 抗うつ薬作用の脱成熟歯状回仮説モデル:フルオキセチンはセロトニンシグナルを亢進させ、TDO/キヌレニン系を介して D1 受容体シグナルを亢進する。その結果、歯状回の脱成熟を誘導し、抗うつ効果を発現する。

4.6 「精神疾患モデルマウスの神経活動の生理学的解析」(日本医科大学 小林グループ)

(1)研究実施内容及び成果: 精神疾患の責任部位を同定し病因・病態を解明するためには、細胞レベルでの神経機能解析が不可欠と考えられる。現在用いられている精神疾患治療薬の多くはシナプスを標的としており、精神疾患モデルマウスのシナプス伝達を解析することによって、新規治療薬開発に有用な知見が得られる可能性がある。当研究機関では、海馬を中心として、遺伝子発現解析等によって精神疾患モデルマウスの脳で顕著な異常が検出された部位における神経活動の変化を検討した。活動依存性のシナプス可塑性やモノアミン等の修飾物質の効果を解析し、異なるモデルマウス間に共通した機能異常が生じる可能性について特に注目した。海馬は統合失調症や気分障害に関与することが示唆されており、海馬神経機能の異常が複数の疾患に共通して存在する可能性がある。

A. 「未成熟歯状回」をしめす遺伝子改変マウスの解析: 本 CREST 研究では、モデルマウスの脳から作製した急性スライス標本に生理学的手法を適用し、シナプス伝達とその修飾、細胞体の電気的特性を詳細に検討した。解析対象としては、遺伝子改変マウスに加えて、薬物慢性投与などによって作製した薬理学的モデルマウスも用いた。本 CREST 研究の準備段階で、精神疾患様の行動異常を示す α CaMKII HKO マウスにおいて、海馬神経機能に顕著な異常があることが示唆されており、CREST 研究期間中にその詳細を報告した (Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008)。このマウスでは海馬歯状回の顆粒細胞が、分子マーカー発現、形態、電気生理学特性の全ての点において未成熟性を示している。生理学的には顆粒細胞の細胞体の発火特性の顕著な変化と、顆粒細胞の出力である苔状線維シナプスにおける促通 (短期シナプス可塑性の一種) の極端な減弱が見られた (図 16)。

α CaMKII HKO マウスと同様の顕著な行動異常パターンを示す、Shn-2 KO マウスおよび SNAP-25 KI マウスを解析したところ、顆粒細胞に同様の機能異常が生じており、顆粒細胞が未成熟状態にあることが示された (宮川グループの項目参照)。

B. 環境的要因により「脱成熟歯状回」が誘導されたマウスの解析: これら遺伝子改変マウスの解析と並行して薬物投与によって作製したモデルマウスの電気生理学的解析を行った。抗うつ薬・抗不安薬として広く用いられる選択的セロトニン取込阻害薬の一種フルオキセチンを慢性投与したマウスの解析を行った結果、セロトニンによるシナプス修飾の変化と顆粒細胞の成熟異常が生じることが示された (Kobayashi et al., *J. Neurosci.*, 2008; Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)。フルオキセチン 22mg/kg/day を 4 週間投与すると顆粒細胞の細胞体の興奮性が上昇し、苔状線維シナプスの短期可塑性が顕著に低下した (図 17)。活動電位の薬物感受性、嗅内皮質からの入力シナプスにおけるシナプス可塑性、さらに分子マーカー発現解析の結果、フルオキセチン投与マウスでは顆粒細胞が未成熟様の状態にあることが明らかになった。さらに、細胞の成熟ステージの追跡解析と詳細な電生理解析によって、これらの未成熟様顆粒細胞は成熟に達する前の新生細胞ではなく、いったん成熟した顆粒細胞が成熟前の状態に戻ったものであることを明らかにし、この新しい現象を「脱成熟 (dematuration)」と名付けて報告した (Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)。抗うつ薬フルオキセチンを成体マウスに慢性投与することによって海馬歯状回が脱成熟することを

示したが、同じ投与条件で歯状回-CA3 間のシナプス伝達に対するドパミンの修飾作用が顕著に亢進することを明らかにした。その際ドパミン D₁ 様受容体の発現が歯状回と CA3 領域で選択的に上昇していた。この D₁ 様受容体発現変化は iDG を示す α CaMKII HKO マウスに見られた変化と酷似しており、D₁ 様受容体の発現変化が歯状回の成熟変化のマーカーとなる可能性を示唆している。また、フルオキセチンによる脱成熟とドパミン修飾作用の増強はフルオキセチンの断薬後少なくとも一か月間は持続するため、これらは薬物による持続的な脳機能変化の神経基盤に関与すると考えられる (Kobayashi et al., *Mol. Brain*, 2011; Kobayashi et al., *Neuropsychopharmacology*, 2012)。

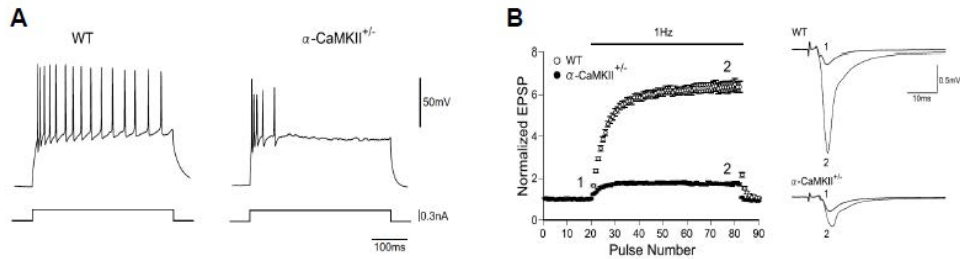


図 16 「未成熟歯状回」をしめす遺伝子改変マウスにおける海馬神経機能異常: A. α CaMKII HKO マウスの歯状回顆粒細胞は野生型マウスに比べて容易に発火するが、発火が持続しない。B. α CaMKII HKO マウスでは苔状線維-CA3 シナプス(顆粒細胞出力シナプス)における促通が極端に低下している (Yamasaki et al., *Mol. Brain*, 2008)。

ピロカルピン誘導てんかんモデルにおいても顆粒細胞の成熟度について解析を行った。ピロカルピンは苔状線維シナプスの促通には影響がなかったが、それ以外の性質は脱成熟顆粒細胞と似ており、成熟度マーカー発現解析の結果も併せて考えれば、不完全な脱成熟が生じたと推定された。これらの結果は、てんかんの病態基盤に対する脱成熟の関与を示唆している。

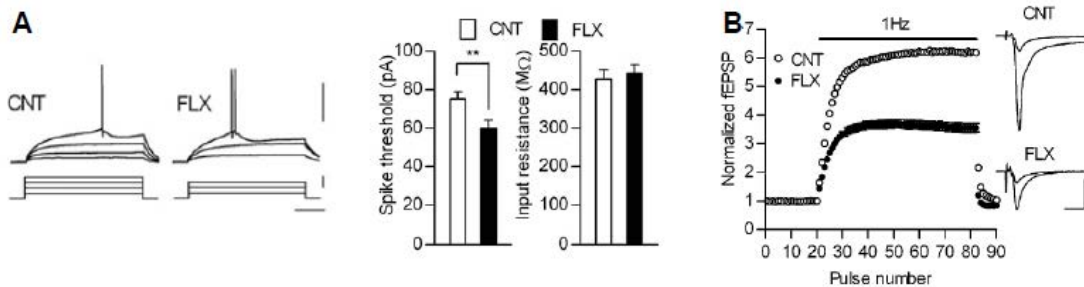


図 17 環境的要因により「脱成熟歯状回」が誘導されたマウスの海馬神経の機能異常: A. 抗うつ薬フルオキセチン (FLX) 慢性投与マウスでは顆粒細胞が発火する閾値電流強度が小さい(興奮性の上昇)が、細胞の入力抵抗には変化がない。B. FLX 投与マウスでは苔状線維シナプス促通が顕著に抑制されている (Kobayashi et al., *PNAS*, 2010)。

C. 統合失調症モデルマウスの解析

統合失調症脆弱性遺伝子 *dysbindin-1* を欠損した sandy マウスで同様の神経機能解析を行った。Sandy マウスでも苔状線維シナプスの促通の低下が見られたが、 α CaMKII HKO マウスやフルオキセチン投与マウスで見られたような顕著な変化ではなかった。しかし、一部の個体ではセロトニン、ドパミンによるシナプス修飾の顕著な増強が見られた (Kobayashi et al., *PLoS One*, 2011)。

以上より、異なるモデルマウスにおいて歯状回の成熟異常もしくは、それに関連した神経機能変化が見られることが明らかになった。特に苔状線維シナプスにおけるシナプス促通の低下とモノアミンによる修飾作用の亢進が特徴的な変化として見られた。このような極端な神経機能異常は、自身が過去に解析した遺伝子改変マウス等では見られたことがなく、これらのマウスの顕著な行動異常の神経基盤となっている可能性が高い。未成熟・脱成熟を含めた顆粒細胞の成熟状態の異常は比較的一般性のある中間表現型であると考えられる。Sandy マウスのように、これらの変化が不完全な形で一部の個体で顕著に観察される場合もあり、これは精神疾患が遺伝要因と環境要因の両者に依存するとの一般的認識と一致している。また、 α CaMKII HKO マウスと類似の行動異常を示す系統のマウスでも、顆粒細胞の機能異常は見られない場合もあり、顆粒細胞の成熟異常と行動変化との因果関係の解明は今後の重要な課題と考えられる。

(2) 研究成果の今後期待される展開

「未成熟歯状回」を示す遺伝子改変マウスと「脱成熟歯状回」を示すマウスの顆粒細胞の機能特性には共通する点が多いが、変化のパターンは異なっている。このような違いは顆粒細胞のステージの違いによると解釈される。つまり、顆粒細胞が完全に成熟するまでには多くの段階があり、そのどの段階で成熟が停止するか、あるいはどの段階まで脱成熟するかによって、機能特性が決まると考

えられる。脱成熟のステージの違いについて詳細な検討が必要である。抗うつ薬による脱成熟はその治療効果と有害反応の両者に関与する可能性がある。いかなる条件で、治療的に又は有害に作用するかを明らかにすることによって、安全かつ効果的なうつ病治療法の開発に結び付くと考えられる。また、「脱成熟」の発見は成体でも神経細胞の成熟状態は変化し得ることを示している。つまり、神経成熟の異常および、それに伴う機能障害も成体においてコントロール可能であることを示唆しており、これまでになかった観点からの治療法開発の基盤になることが期待される。

4. 7 「精神疾患モデルマウスにおける AMPA 受容体シナプス移行の解析」(横浜市立大学 高橋グループ [H19~H23])

(1)研究実施内容及び成果: グルタミン酸受容体である AMPA 受容体サブユニット GluR1 は、宮川グループにより未成熟歯状回で顕著な発現の低下を示すことが明らかにされている。精神疾患様の行動異常を示すマウスの脳で、AMPA 受容体のシナプス移行について、電気生理学および生化学・形態学的手法などを用いて評価した。また、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて精神疾患モデル動物における神経伝達物質放出の変化を観察し、精神疾患モデル動物の神経基盤の検討を行った。

海馬依存的学習における AMPA 受容体シナプス移行の解析:海馬学習依存的に GluR1 がシナプスへ移行するのかどうかを調べた。海馬依存的学習として Inhibitory Avoidance task (IA)を用いることにした。暗いボックスと明るいボックスとの間を自由に行き来できるケージに入れて、暗いボックスにラットが侵入したときに foot shock を与える。通常ラットは暗いボックスに入りたがるが、foot shock を与えたラットは暗いボックスを避けるようになる。この恐怖学習は海馬依存的であることが知られている。恐怖条件付け依存的に AMPA 受容体がシナプスへ移行するということは扁桃体では示されている (Rumpel et al., *Science*, 2005) が、海馬においては分かっていない。

GluR1 を発現させるヘルペスウイルスを海馬 CA1 領域に *in vivo* でインジェクトし、恐怖条件付けを行った。条件付けをした直後に急性スライスを作製し海馬の CA3 から CA1 領域にかけて形成されるシナプスを電気生理学的に解析した。さらに、ドミナントネガティブ体として阻害する GluR1 の C 末端部分 (GFP-GluR1ct) をヘルペスウイルスを用いて海馬の CA1 領域に発現させ、海馬学習成立における GluR1 シナプス移行の役割を検討した。IA を課して学習したラットの海馬シナプスにおいて GluR1 発現錐体細胞の内向き整流の増加が起こっており、GluR1 のシナプス移行が起きていることを突き止めた。さらに内在性 AMPA 受容体のシナプスへの移行を検出するため、AMPA 応答と NMDA 応答の比を調べた。IA によりこの値が増大しており、海馬においても IA により GluR1 がシナプスへ移行が生じることを示している。さらに GluR1 のシナプスへの移行をドミナントネガティブ体として阻害する GluR1 の C 末端部分 (GFP-GluR1ct) をヘルペスウイルスを用いて海馬の CA1 領域に発現させたところ、IA を課した動物においてのみ、発現細胞が非発現細胞よりも有意にシナプス応答が低いことも見出した。これは、内在性 GluR1 のシナプスへの移行を示唆している。

ドミナントネガティブ体としての特異性をさらに高めるために GluR1 の C 末端部分のうち膜貫通部位に近い領域 (Membrane Proximal Region: MPR) を使うことにした。この領域のセリンのリン酸化が GluR1 のシナプス移行に重要であり、このセリンのリン酸化を mimic したアスパラギン酸 (D) に変えた変異体 (GFP-MPRDD) が LTP を阻害する (Bohem et al., *Neuron*, 2006)。一方、このセリンをアラニンに変えた変異体 (GFP-MPRAA) は LTP を阻害しない (Bohem et al., *Neuron*, 2006)。我々はこれらの変異体を海馬の CA1 領域に発現させた。IA を課した動物においては GFP-MPRDD 発現細胞は非発現細胞に比べて AMPA 応答が小さかった。一方、IA を課した動物においても GFP-MPRAA 発現細胞と非発現細胞との AMPA 応答には差がなかった。これらの知見は、海馬においても IA により 内在性 GluR1 がシナプスへ移行が生じることを示している。

Shn2 KO マウスにおける *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いた神経伝達物質放出の観察:宮川グループで同定された精神疾患モデルマウス Shn-2 KO マウスにおいて *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて神経伝達物質放出に変化がみられるか検討した。ガイドカニューラを線条体に植え込み、4 日後にサンプリング用プローブを挿入し 2 時間安定化をさせたのち、サンプリングを行った。サンプリングは 20 分毎フラクションコレクターにより灌流液を回収し、HPLC により定量した。MK-801 はサンプリング開始から 100 分後に腹腔に 0.2mg/kg 投与し、その後 120 分間サンプリングを行い、東工大・一瀬グループと共同で神経伝達物質放出について解析を行った (一瀬グループの項を参照)。しかし特に統計的な有意差は見られなかった。

(2)研究成果の今後期待される展開: 宮川グループが着目している CN や α CaMKII は、AMPA 受容体のシナプス移行に重要な役割を果たしているが、CN KO マウスや α CaMKII ヘテロ KO マウスは顕著な精神疾患様の行動異常パターンを示す (宮川グループの項目参照)。AMPA 受容体のシナプスへの移行は NMDA 受容体依存性のシナプス可塑性分子基盤であり、しかも AMPA 受容体 GluR1 サブユニット KO マウスは、作業記憶や PPI の顕著な障害を示す。海馬における AMPA 受容体のシナプス移行の障害は、各種精神疾患に関連していることが考えられ、その分子機構が明らかになることにより、精神疾患の診断や治療法の確立につながる可能性がある。

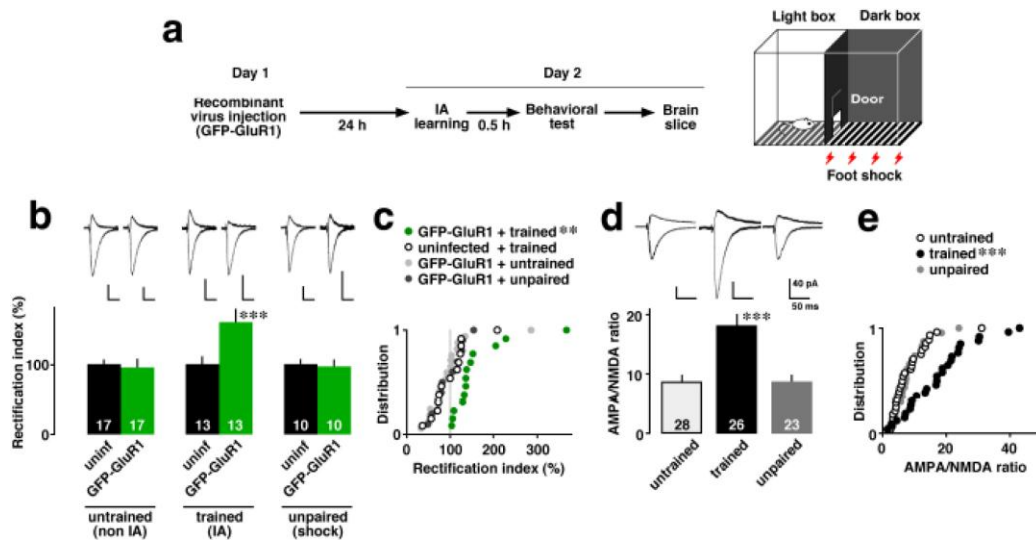


図 18 Inhibitory Avoidance task(IA)による GluR1 の海馬 CA3-CA1 シナプスへの移行: a. IA のプロトコル。b. IA を課した動物においては GFP-GluR1 発現細胞が非発現細胞よりもより内向きの整流(Rectification Index:RI response at +60mV/response at +40mV)を示す。c. RI の cumulative distribution を示す。d. IA を課した動物においては A/N ratio が有意に高い。e. A/N ratio の cumulative distribution を示す。

4. 8 「行動実験設備のセットアップ／網羅的行動解析による精神疾患モデルマウスの探索」(生理学研究所 池中グループ [H20~H21])

(1) 研究実施内容及び成果: 本研究グループは、H20~21 年度のみ本 CREST プロジェクトに参画した。生理学研究所の行動・代謝分子解析センターにおいて行動実験設備のセットアップを行った。「中間表現型探索バーチャルプラットフォーム」(図 1)で解析する精神疾患モデルマウスを同定するため、遺伝子改変マウスについて網羅的行動解析(図 2)を実施した。

(2) 研究成果の展開: 本グループは、H 22 年度より研究協力者となった。それに伴い本チームが担当する研究課題は宮川グループが H 22 年度より引き継いだ(宮川グループの項目参照)。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0件、国際(欧文)誌 65件)

1. Kitaoka, S., Furuyashiki, T., Nishi, A., Shuto T, Koyasu, S., Matsuoka, T., Miyasaka, M., Greengard, P., Narumiya, S., Prostaglandin E2 acts on EP1 receptor and amplifies both dopamine D1 and D2 receptor signaling in the striatum. *Journal of Neuroscience*, 27: 12900-07 (2007).
2. Fukuda, E., Hamada, S., Hasegawa, S., Katori, S., Sanbo, M., Miyakawa, T., Yamamoto, T., Yamamoto, H., Hirabayashi, T., Yagi, T., Down-regulation of protocadherin- α , A isoforms in mice changes contextual fear conditioning and spatial working memory. *European Journal of Neuroscience*, 28, 1362-76 (2008).
3. Sakae, N., Yamasaki, N., Kitaichi, K., Fukuda, T., Yamada, M., Yoshikawa, H., Hiranita, T., Tatsumi, Y., Kira, J., Yamamoto, T., Miyakawa, T., Nakayama, KI., Mice lacking the schizophrenia-associated protein FEZ1 manifest hyperactivity and enhanced responsiveness to psychostimulants. *Human Molecular Genetics*, 17(20): 3191-203 (2008).
4. Ikeda, M., Hikita, T., Taya, S., Uraguchi-Asaki, J., Toyo-oka, K., Wynshaw-Boris, A., Ujike, H., Inada, T., Takao, K., Miyakawa, T., Ozaki, N., Kaibuchi, K., Iwata, N., Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 17(20): 3212-22 (2008).
5. Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S., Kageyama, R., Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience*, 11(10): 1153-61 (2008).
6. Tsujimura, A., Matsuki, M., Takao, K., Yamanishi, K., Miyakawa, T. and Hashimoto-Gotoh, T., Mice lacking the *klf-1* gene exhibit increased anxiety- but not despair-like behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2:4 (2008).
7. Yamasaki, N*, Maekawa, M*, Kobayashi, K*, Kajii, Y*, Maeda, J*, Soma, M*, Takao, K*, Tanda, K., Ohira, K., Toyama, K., Kanzaki, K., Fukunaga, K., Sudo, Y., Ichinose, H., Ikeda, M., Iwata, N., Ozaki, N., Suzuki, H., Higuchi, M., Suhara, T., Yuasa, S., Miyakawa, T. (*These authors are contributed equally to this work.), Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Molecular Brain*, 1:6 (2008).
8. Nakajima, R., Takao, K., Huang, SM., Takano, J., Iwata, N., Miyakawa, T., Saido, TC., Comprehensive behavioral phenotyping of calpastatin-knockout mice. *Molecular Brain*, 1: 7 (2008).
9. Ikeda, M., Hikita, T., Taya, S., Uraguchi-Asaki, J., Toyo-oka, K., Wynshaw-Boris, A., Hiroshi Ujike, H., Inada, T., Takao, K., Miyakawa, T., Ozaki, N., Kaibuchi, K., and Nakao Iwata., Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3 epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 17(20): 3212-3222 (2008).
10. Takao, K., Toyama, K., Nakanishi, K., Hattori, S., Takamura, H., Takeda, M., Miyakawa, T., and Hashimoto, R., Impaired long-term memory retention and working memory in *sdj* mutant mice with a deletion in *Dtnbp1*, a susceptibility gene for schizophrenia. *Molecular Brain*, 1:11 (2008).
11. Komada, M., Takao, K., Miyakawa, T., Elevated plus maze for mice. *Journal of Visualized Experiments*, 22:1088 (2008).
12. Tanaka, D., Nakada, K., Takao, K., Ogasawara, E., Kasahara, A., Sato, A., Yonekawa, H., Miyakawa, T., Hayashi, J., Normal mitochondrial respiratory function is essential for spatial remote memory in mice. *Molecular Brain*, 1:21 (2008).
13. Stipanovich, A., Valjent, E., Matamales, M., Nishi, A., Ahn, J-H., Maroteaux, M., Bertran-Gonzalez, J., Brami-Cherrier, K., Enslin, H., Corbillé, A-G., Filhol, O., Nairn, AC., Greengard, P., Hervé, D., Girault, J-A., A phosphatase cascade by which natural rewards and drugs of abuse regulate nucleosomal response in the mouse. *Nature*, 453: 879-884 (2008).

14. Bateup, H., Svenningsson, P., Kuroiwa, M., Gong, S., Nishi, A., Heintz, N., Greengard, P., Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs. *Nature Neuroscience*, 11: 932-939 (2008).
15. Nishi, A., Kuroiwa, M., Miller, DB., O'Callaghan, JP., Bateup, HS., Shuto, T., Sotogaku, N., Fukuda, T., Heintz, N., Greengard, P., Snyder, GL., Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. *Journal of Neuroscience*, 28: 10460-10471 (2008).
16. Kuroiwa, M., Bateup, HS., Shuto, T., Higashi, H., Tanaka, M., Nishi, A., Regulation of DARPP-32 phosphorylation by three distinct dopamine D1-like receptor signaling pathways in the neostriatum. *Journal of Neurochemistry*, 107: 1014-1026 (2008).
17. Kobayashi, K., Ikeda, Y., Haneda, H., Suzuki, H., Chronic fluoxetine bidirectionally modulates potentiating effects of serotonin on the hippocampal mossy fiber synaptic transmission. *Journal of Neuroscience*, 28: 6272-80 (2008).
18. Nakatani, J., Tamada, K., Hatanaka, F., Ise, S., Ohta, H., Inoue, K., Tomonaga, S., Watanabe, Y., Chung, YJ., Banerjee, R., Iwamoto, K., Kato, T., Okazawa, M., Yamauchi, K., Tanda, K., Takao, K., Miyakawa, T., Bradley, A., Takumi, T., Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*, 137(7): 1235-46 (2009).
19. Matsuo, N., Tanda, K., Nakanishi, K., Yamasaki, N., Toyama, K., Takao, K., Takeshima, H., Miyakawa, T., Comprehensive behavioral phenotyping of ryanodine receptor type3 (RyR3) knockout mice: decreased social contact duration in two social interaction tests. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3:3 (2009).
20. Tanda, K., Nishi, A., Matsuo, N., Nakanishi, K., Yamasaki, N., Sugimoto, T., Toyama, K., Takao, K., Miyakawa, T., Abnormal social behavior, hyperactivity, impaired remote spatial memory, and increased D1-mediated dopaminergic signaling in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *Molecular Brain*, 2:19 (2009).
21. Tanaka, H., Ma, J., Tanaka, KF., Takao, K., Komada, M., Tanda, K., Suzuki, A., Ishibashi, T., Baba, H., Isa, T., Shigemoto, R., Ono, K., Miyakawa, T., Ikenaka, K., Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities. *Journal of Neuroscience*, 29 (26): 8363-71 (2009).
22. Matsuo, N., Yamasaki, N., Ohira, K., Takao, K., Toyama, K., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Miyakawa, T., Neural activity changes underlying the working memory deficit in alpha-CaMKII heterozygous knockout mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3:20 (2009).
23. Yamada, M., Yoshida, Y., Mori, D., Takitoh, T., Kengaku, M., Umeshima, H., Takao, K., Miyakawa, T., Sato, M., Sorimachi, H., Wynshaw-Boris A., Hirotsune, S., Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. *Nature Medicine*, 15 (10): 1202-7 (2009).
24. Ohno, M., Hiraoka, Y., Matsuoka, T., Tomimoto, T., Takao, K., Miyakawa, T., Oshima, N., Kiyonari, H., Kimura, T., Kita, T., Nishi, E., Nardilysin regulates axonal maturation and myelination in the central and peripheral nervous system. *Nature Neuroscience*, 12, 1506-13 (2009).
25. Kaidanovich-Beilin, O., Lipina, TV., Takao, K., Eede M, Hattori, S., Laliberte C., Khan, M., Okamoto, K., Chambers, JW., Fletcher, PJ., MacAulay, K., Doble, BW., Henkelman, M., Miyakawa, T., Roder, J., Woodgett, JR., Abnormalities in brain structure and behavior in GSK-3 α mutant mice. *Molecular Brain*, 2 (1): 35 (2009).
26. Hagihara, H., Toyama, K., Yamasaki, N., Miyakawa, T., Dissection of hippocampal dentate gyrus from adult mice. *Journal of Visualized Experiments*, (33) pii: 1543 (2009).
27. Kawahata, I., Tokuoka, H., Parvez, H., Ichinose, H., Accumulation of phosphorylated tyrosine hydroxylase into insoluble protein aggregates by inhibition of an ubiquitin-proteasome system in PC12D cells. *Journal of Neural Transmission*, 116: 1571-1578 (2009).

28. Kadkhodaei, B., Ito, T., Joodmardi, E., Mattsson, E., Rouillard, C., Carta, M., Muramatsu, S., Sumi-Ichinose, C., Nomura, T., Metzger, D., Chambon, P., Lindqvist, L., Larsson, N., Olson, L., Björklund, A., Ichinose, H., Perlmann, T., Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 29: 15923-15932 (2009).
29. Rebholz, H., Nishi, A., Liebscher, S., Nairn, AC., Flajolet, M., Greengard, P., CK2 negatively regulates Gas signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106: 14096-101 (2009).
30. Mitsushima, D., Takase, K., Takahashi, T., Kimura, F., Activational and organizational effects of gonadal steroids on sex-specific acetylcholine release in the dorsal hippocampus. *Journal of Neuroendocrinology*, 21(4): 400-405 (2009).
31. Ohira, K., Furuta, T., Hioki, H., Nakamura, KC., Kuramoto, E., Tanaka, Y., Funatsu, N., Shimizu, K., Oishi, T., Hayashi, M., Miyakawa, T., Kaneko, T., Nakamura, S., Ischemia-induced neurogenesis of neocortical layer 1 progenitor cells. *Nature Neuroscience*, 13(2): 173-179 (2010).
32. 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*, 5(3): e9460 (2010).
33. Tanaka, N., Waki, K., Kaneda, H., Suzuki, T., Yamada, I., Furuse, T., Kobayashi, K., Motegi, H., Toki, H., Inoue, M., Minowa, O., Noda, T., Takao, K., Miyakawa, T., Takahashi, A., Koide, T., Wakana, S., Masuya, H., SDOP-DB: A comparative standardised-protocol database for mouse phenotypic analyses. *Bioinformatics*, 15; 26(8): 1133-4 (2010).
34. Nishio, K., Ihara, M., Yamasaki, N., Kalaria, RN., Maki, T., Fujita, Y., Ito, H., Oishi, N., Fukuyama, H., Miyakawa, T., Takahashi, R., Tomimoto, H., A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy supplemental methods. *Stroke*, 41(6): 1278-84 (2010)
35. Kobayashi, K., Ikeda, Y., Sakai, A., Yamasaki, N., Haneda, E., Miyakawa, T., Suzuki, H., Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(18): 8439-9 (2010).
36. Matsuo, N., Takao, K., Nakanishi, K., Yamasaki, N., Tanda, K., Miyakawa, T., Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains. *Frontiers in behavioral neuroscience* 4: 29 (2010).
37. Ohira, K., Hagihara, H., Toyama, K., Takao, K., Kanai, M., Funakoshi, H., Nakamura, T., Miyakawa, T., Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase in mature granule cells of the adult mouse dentate gyrus. *Molecular brain*, 3: 26 (2010).
38. Tamada, K., Tomonaga, S., Hatanaka, F., Nakai, N., Takao, K., Miyakawa, T., Nakatani, J., Takumi, T., Decreased exploratory activity in a mouse model of 15q duplication syndrome; implications for disturbance of serotonin signaling. *PLoS One*, 5(12) e15126 (2010).
39. Hara, M., Fukui, R., Hieda, E., Kuroiwa, M., Bateup, HS., Kano, T., Greengard, P., Nishi, A., Role of adrenoceptors in the regulation of dopamine/DARPP-32 signaling in neostriatal neurons. *Journal of Neurochemistry*, 113: 1046-59 (2010).
40. Tada, H., Okano, HJ., Takagi, H., Shibata, S., Yao, I., Matsumoto, M., Saiga, T., Nakayama, KI., Kashima, H., Takahashi, T., Setou, M., Okano, H., Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *Journal of Biological Chemistry*, 285(6): 3840-9 (2010).
41. Yamanaka, Y., Kitano, A., Takao, K., Prasansuklab, A., Mushiroda, T., Yamazaki, K., Kumada, T., Shibata, M., Takaoka, Y., Awaya, T., Kato, T., Abe, T., Iwata, N., Miyakawa, T., Nakamura, Y., Nakahata, T., Heike, T., Inactivation of fibroblast growth factor binding protein 3 causes anxiety-related behaviors. *Mol Cell Neurosci*, 46(1): 200-212 (2011).

42. Ohira K., Miyakawa, T., Chronic treatment with fluoxetine for more than 6 weeks decreases neurogenesis in the subventricular zone of adult mice. *Mol Brain*, 4: 10 (2011).
43. Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Miyakawa, T., Expression of the AMPA Receptor Subunits GluR1 and GluR2 is Associated with Granule Cell Maturation in the Dentate Gyrus. *Front Neurogenesis*, 5: 100 (2011)
44. Koshimizu, H., Fukui, Y., Takao, K., Ohira, K., Tanda, K., Nakanishi, K., Toyama, T., Oshima, M., Taketo, MM., Miyakawa, T., Adenomatous polyposis coli heterozygous knockout mice display hypoactivity and age-dependent working memory deficits. *Front Behav Neurosci*, 5: 85 (2011).
45. Mitsumori, T., Furuyashiki, T., Momiyama T., Nishi, A., Shuto, T., Hayakawa, T., Ushikubi, F., Kitaoka, S., Aoki, T., Inoue H., Matsuoka, T., Narumiya, S., Thromboxane receptor activation enhances striatal dopamine release, leading to suppression of GABAergic transmission and enhanced sugar intake. *Eur J Neurosci*, 34(40): 594-604 (2011).
46. Kuroiwa, M., Snyder, GL., Shuto, T., Fukuda, A., Yanagawa, Y., Benavides, DR., Nairn, AC., Bibb, JA., Greengard, P., Nishi, A., Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D1 receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. *Psychopharmacology*, 291(4): 1065-1074 (2011).
47. Tokuoka, H., Muramatsu, S., Sumi-Ichinose, C., Sakane, H., Kojima, M., Aso, Y., Nomura, T., Metzger, D., Ichinose, H., Compensatory regulation of dopamine after ablation of the tyrosine hydroxylase gene in the nigrostriatal projection. *Journal of Biological Chemistry*, 286: 43549-43558 (2011).
48. Kobayashi, K., Umeda-Yano, S., Yamamori, H., Takeda, M., Suzuki, H., Hashimoto, R., Correlated alterations in serotonergic and dopaminergic modulations at the hippocampal mossy fiber synapse in mice lacking dysbindin. *PLoS ONE* 6(3): e18113 (2011).
49. Kobayashi, K., Ikeda, Y., Suzuki, H., Behavioral destabilization induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Mol Brain* 4:12 (2011).
50. Kobayashi, K., Haneda, E., Higuchi, M., Sahara, T., Suzuki, H., Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D₁-like receptors in the hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 37(6): 1500-1508 (2012).
51. Shoji, H., Hagihara, H., Takao, K., Hattori, S., Miyakawa, T., T-maze Forced Alternation and Left-right Discrimination Tasks for Assessing Working and Reference Memory in Mice. *J Vis Exp*, 60: e3300, (2012).
52. Shinohara, Y., Hosaya, A., Yamasaki, N., Ahmed H., Hattori, S., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Miyakawa, T., Hirase, H., Shigemoto, R., Right-hemispheric dominance of spatial memory in split-brain mice. *Hippocampus*, 22(2): 117-121 (2012).
53. Shoji, H., Toyama, K., Takamiya, Y., Wakana, S., Gondo, Y., Miyakawa, T., Comprehensive behavioral analysis of ENU-induced Disc1-Q31L and -L100P mutant mice, *BMC Res Notes*, 5(1): 108 (2012).
54. Koshimizu, H., Leiter, LM., Miyakawa, T., M4 muscarinic receptor knockout mice display abnormal social behavior and decreased prepulse inhibition. *Mol Brain*. 5:10 (2012).
55. Yamakado, H., Moriwaki, Y., Yamasaki, N., Miyakawa, T., Kurisu, J., Uemura, K., Inoue, H., Takahashi, M., Takahashi, R., α -Synuclein BAC transgenic mice as a model for Parkinson's disease manifested decreased anxiety-like behavior and hyperlocomotion. *Neurosci Res*, 73(2): 173-177 (2012).
56. Walton, NM., Zhou, Y., Kogan, JH., Shin, R., Webster, M., Gross, AK., Heusner, CL., Chen, Q., Miyake, S., Tajinda, K., Tamura, K., Miyakawa, T., Matsumoto, M., Detection of an immature dentate gyrus feature in human schizophrenia/bipolar patients. *Transl Psychiatry* 2: e135 (2012).
57. Hattori, S., Takao, K., Tanda, K., Toyama, K., Shintani, N., Baba, A., Hashimoto, H., Miyakawa, T., Comprehensive behavioral analysis of pituitary adenylate

- cyclase-activating polypeptide (PACAP) knockout mice. *Front Behav Neurosci*, 6: 58 (2012).
58. Kuroiwa, M., Hamada, M., Hieda, E., Shuto, T., Sotogaku, N., Flajolet, M., Snyder, GL., Hendrick, JP., Fienberg, A., Nishi, A., Muscarinic receptors acting at pre- and post-synaptic sites differentially regulate dopamine/DARPP-32 signaling in striatonigral and striatopallidal neurons. *Neuropharmacology*, 63(7): 1248-57 (2012).
 59. Komine, Y., Takao, K., Miyakawa, T., Yamamori, T. Behavioral abnormalities observed in *Zfhx2*-deficient mice. *PLoS One*, 7(12): e53114 (2012).
 60. Kawahara, Y., Kaneko, F., Yamada, M., Kishikawa, Y., Kawahara, H., Nishi, A. Food reward-sensitive interaction of ghrelin and opioid receptor pathways in mesolimbic dopamine system. *Neuropharmacology*, 67: 395-402 (2013).
 61. Shuto, T., Kuroiwa, M., Koga, Y., Kawahara, Y., Sotogaku, N., Toyomasu, K., Nishi, A. Acute effects of resveratrol to enhance cocaine-induced dopamine neurotransmission in the striatum. *Neuroscience Letters*, in press
 62. Ohira, K., Takeuchi, R., Shoji, H., Miyakawa, T. Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, doi:10.1038/npp.2013.2. (2013) epub ahead of print
 63. Takao, K., Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Shoji, H., Hattori, S., Koshimizu, H., Umemori, J., Toyama, K., Nakamura, HK, Kuroiwa, M., Maeda, J., Atsuzawa, K., Esaki, K., Yamaguchi, S., Furuya, S., Takagi, T., Walton, NM., Hayashi, N., Suzuki, H., Higuchi, M., Usuda, N., Suhara, T., Nishi, A., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T. Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein. Induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, doi:10.1038/npp.2013.38. (2013) epub ahead of print
 64. Toba, S., Tamura, Y., Kumamoto, K., Yamada, M., Takao, K., Hattori, S., Miyakawa, T., Kataoka, Y., Azuma, M., Hayasaka, K., Amamoto, M., Tominaga, K., Wynshaw-Boris, A., Wanibuchi, H., Oka, Y., Sato, M., Kato, M., Hirotsune, S. Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. *Sci Rep*, 3: 1224 (2013).
 65. Ohira, K., Kobayashi, K., Toyama, K., Nakamura, HK., Shoji, H., Takao, K., Takeuchi, R., Yamaguchi, S., Kataoka, M., Otsuka, S., Takahashi, M., Miyakawa, T. Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. *Mol Brain*, 6:12 (2013).

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

①査読審査の入る proceedings 等

1. Hashimoto-Gotoh, T., Iwabe, N., Tsujimura, A., Takao, K., Miyakawa, T., KF-1 ubiquitin ligase: an anxiety suppressor. *Frontiers in Neuroscience*, 3(1): 15-24 (2009).
2. Takao, K., Miyakawa, T., Intrauterine environment-genome interaction and Childeren's development (4): Brain-behavior phenotyping of genetically-engineered mice using a comprehensive behavioral test battery on research of neuropsychiatric disorders. *J Toxicol Sci*, 34, Special Issue II: 293-305 (2009).
3. Kobayashi, K., Targeting the hippocampal mossy fiber synapse for the treatment of psychiatric disorders. *Molecular Neurobiology*, 39, 24-36, 2009.
4. Ohnishi, H., Murata, T., Kusakari, S., Hayashi, Y., Takao, K., Maruyama, T., Ago, Y., Koda, K., Jin, FJ., Okawa, K., Oldenborg, PA., Okazawa, H., Murata, Y., Furuya, N., Matsuda, T., Miyakawa, T., Matozaki, T., Stress-Evoked Tyrosine Phosphorylation of Signal Regulatory Protein {alpha} Regulates Behavioral Immobility in the Forced Swim Test. *J Neurosci*, 30: 10472-83 (2010).
5. Sagata, NA., Iwaki, A., Aramaki, T., Takao, K., Kura, S., Tsuzuki, T., Kawakami, R., Ito, I., Kitamura, T., Sugiyama, H., Miyakawa, T., Fukumaki, Y., Comprehensive behavioral study of GluR4 knockout mice, implication in cognitive function. *Genes Brain Behav*, 9(8): 899-909 (2010).
6. Kobayashi, K., Presynaptic modulation at the mossy fiber synapse. In

- “Hippocampus: Anatomy, Functions and Neurobiology” (Columbus, F. ed), Nova Science Publishers, Inc. 57-82 (2010).
7. Kobayashi, K., Hippocampal mossy fiber synaptic transmission and its modulation. *Vitamins and Hormones*, 82: 65-85 (2010).
 8. Nishi, A., Snyder, GL., Biochemical and behavioral profiles of phosphodiesterase inhibition in dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Sci*, (2010).
 9. Snyder, GL., Hendrick, JP., Nishi, A., The role of phosphodiesterases in disorders of motivated behavior, in Cyclic-nucleotide phosphodiesterases in the central nervous system: from biology to drug discovery (Brandon N, West AR, eds). Wiley & Sons, Inc., New Jersey. (2010).
 10. Yamada, M., Ihara, M., Okamoto, Y., Maki, T., Washida, K., Kitamura, A., Hase, Y., Ito, H., Takao, K., Miyakawa, T., Kalara RN., Tomimoto, H., Takahashi, R., The influence of chronic cerebral hypoperfusion on cognitive function and amyloid β metabolism in APP overexpression mice. *PLoS One*, 6(1): e16567 (2011).
 11. Yao, I., Takao, K., Miyakawa, T., Ito, S., Setou, M., Synaptic E3 ligase SCRAPPER in contextual fear conditioning: extensive behavioral phenotyping of Scrapper heterozygote and overexpressing mutant mice. *PLoS One*, 6(2): e17317 (2011).
 12. Kaitsuka, T., Li, ST., Nakamura, K., Takao, K., Miyakawa, T., Matsushita, M., Forebrain-specific constitutively active CaMKK α transgenic mice show deficits in hippocampus-dependent long-term memory. *Neurobiol Learn Mem*, 96(2): 238-247 (2011).
 13. Takeuchi, H., Iba, M., Inoue, H., Higuchi, M., Takao, K., Tsukita, K., Karatsu, Y., Iwamoto, Y., Miyakawa, T., Suhara, T., Trojanowski, JQ., Lee, VMY., Takahashi, R., P301S mutant human tau transgenic mice manifest early symptoms of human tauopathies with dementia and altered sensorimotor gating. *PLoS One*, 6(6): e21050 (2011).
 14. Watanabe, Y., Tsujimura, A., Takao, K., Nishi, K., Ito, Y., Yasuhara, Y., Nakatomi, Y., Yokoyama, C., Fukui, K., Miyakawa, T., Tanaka, M., Relaxin-3-deficient mice showed slight alteration in anxiety-related behavior. *Front Behav Neurosci*, 5: 50 (2011).
 15. Asrar, S., Kaneko, K., Takao, K., Negandhi, J., Matsui, M., Shibasaki, K., Miyakawa, T., Harrison, RV., Jia, Z., Salter, MW., Tominaga, M., Fukumi-Tominaga, T., DIP/WISH deficiency enhances synaptic function and performance in the Barnes maze. *Mol Brain*, 4: 39 (2011).
 16. Shuto, T., Nishi, A., Treatment of the psychostimulant-sensitized animal model of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*, 17(2): 133-9 (2011).
 17. Nishi, A., Kuroiwa, M., Shuto, T., Mechanisms for the modulation of dopamine D1 receptor signaling in striatal neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5:43 (2011).
 18. Cui, H., Mason, BL., Lee, C., Nishi, A., Elmquist, JK., Lutter, M., Melanocortin 4 receptor signaling in dopamine 1 receptor neurons is required for procedural memory learning. *Physiol Behav*, 106(2):201-10 (2012).
 19. Suzuki, K., Zhou, J., Sato, T., Takao, K., Miyakawa, T., Oyake, M., Yamada, M., Takahashi, H., Takahashi, Y., Goto, J., Tsuji, S., DRPLA transgenic mouse substrains carrying single copy of full-length mutant human DRPLA gene with variable size of expanded CAG repeats exhibit CAG repeat length- and age-dependent changes in behavioral abnormalities and gene expression profiles. *Neurobiol Dis*, 46(2): 335-350 (2012).
 20. Nagura, H., Ishikawa, Y., Kobayashi, K., Takao, K., Tanaka, T., Nishikawa, K., Tamura, H., Shiosaka, S., Suzuki, H., Miyakawa, T., Fujiyoshi, Y., Doi, T. Impaired synaptic clustering of postsynaptic density proteins and altered signal transmission in hippocampal neurons, and disrupted learning behavior in PDZ1 and PDZ2 ligand binding deficient PSD-95 knockin mice. *Mol Brain*, 5: 43 (2012)
 21. Snyder, GL., Nishi, A., Hendrick, JP. The role of phosphodiesterases in disorders of motivated behavior, in Cyclic-nucleotide phosphodiesterases in the central nervous system: from biology to drug discovery (Brandon N, West AR, eds). Wiley & Sons, Inc., New Jersey. in press.

22. Lee, HU., Yamazaki, Y., Tanaka, KF., Furuya, K., Sokabe, M., Hida, H., Takao, K., Miyakawa, T., Fujii, S., Ikenaka, K., Increased astrocytic ATP release results in enhanced excitability of the hippocampus. *Glia*, 61(2):210-224 (2013).

②その他

1. 高雄啓三, 宮川剛, 「遺伝子と行動・精神疾患」, 蛋白質 核酸 酵素 増刊号, 53(4): 573-579 (2008).
2. 高雄啓三, 宮川剛, 「ストレスの科学と健康」, 第5章 第4節 実験動物, 共立出版, (2008).
3. 高雄啓三, 宮川剛, 「遺伝子改変マウスの表現型解析を起点とした精神疾患の研究」, 日本神経精神薬理学雑誌, 28: 135-142 (2008).
4. 高雄啓三, 山崎信幸, 宮川剛, 「統合失調症のモデル動物行動評価」, Schizophrenia Frontier, 9(2): 148-154 (2008).
5. 高雄啓三, 宮川剛, 「統合失調症モデルマウスと行動解析」, Medical Science Digest, 34(13): 594-600 (2008).
6. 高橋琢哉(分), 真鍋俊也, 岡本 仁(編): 経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行. 実験医学増刊「神経回路の制御と脳機能発現のメカニズム—細胞移動・接着から記憶・学習・行動発現までの分子基盤解明と研究を躍進させる最新技術」, 74-79 (2008).
7. 宮川剛, 大隅典子, 「海馬ニューロン新生: 解き明かされる脳のダイナミズム」, Medici Bio, 2009年3月号: 16-18.
8. 高雄啓三, 松尾直毅, 宮川剛, 「歯状回のニューロン成熟と精神疾患」, Medici Bio, 2009年3月号: 42-48.
9. 高雄啓三, 萩原英雄, 宮川剛, 「精神疾患の中間表現型候補としての未成熟歯状回」, 脳 21 12(2), 14-20 (2009).
10. 高雄啓三, 宮川剛, 「第2章 第2項 マウスで行動遺伝学」研究をささえるモデル生物 —実験室いきものガイド—, 化学同人, (2009).
11. 服部聡子, 萩原英雄, 高雄啓三, 宮川剛, 「マウスでどこまで精神疾患がわかるか」, 精神科 15(2): 144-148 (2009).
12. 駒田到和, 高雄啓三, 松尾直毅, 宮川剛, 「第2項 試験法と結果の評価」, 安全性薬理試験マニュアル: 54-63, LIFE-SCIENCE INFORMATION CENTER (2009).
13. 西昭徳, ドーパミンシグナルと薬物依存における Cdk5 の役割, 蛋白質核酸酵素, 54(7): 813-819 (2009).
14. 小林克典, 「歯状回ニューロンの生理学的特性とその成熟」, Medical Bio, 6(2): 19-24 (2009).
15. 西昭徳, 黒岩真帆美, 首藤隆秀, 「ドーパミン情報伝達を制御するホスホジェステラーゼ」, 日本薬理学雑誌, 153:8-13 (2010).
16. 宮川剛 「「こころ」は遺伝子でどこまで決まるのか パーソナルゲノム時代の脳科学」, NHK 出版新書 (2011)

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 10 件、国際会議 3 件)

国内会議

1. 宮川剛(藤田保健衛生大学), 「遺伝子改変マウスの表現型解析を起点とした精神疾患の研究」, 第8回蛋白質科学会年会、東京、2008年6月10日
2. 宮川剛(藤田保健衛生大学), 「遺伝子改変マウスの行動解析による精神疾患の研究」, 第35回日本トキシコロジー学会学術年会、東京、2008年6月27日
3. 西昭徳(久留米大学), 「ドーパミンシグナルを制御する分子機構」, 第13回宮崎ニューロサイエンス研究会、宮崎、2009年9月12日
4. 宮川剛(藤田保健衛生大学), 「精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回」, 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009年11月13-15日
5. 小林克典(日本医科大学), 「SSRIによる海馬神経細胞の幼若化」, 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会、京都、2009年11月13-15日

6. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「遺伝子改変マウスの網羅的行動解析を起点とした精神疾患の研究」、第 64 回日本栄養・食糧学会大会、徳島、2010 年 5 月 22-23 日
7. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、“Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders”、神戸大学学術講演 第 46 回シグナル伝達医学グローバル COE 学術講演会、神戸、2011 年 8 月 8 日
8. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、“行動バッテリー”、平成23年度 脳データベース部会研究会「分子イメージング科学の進展と脳科学」、群馬、2011年9月21日-22日.
9. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学)、“immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders”、第32回内藤コンファレンス、山梨、2011年10月18日-21日.
10. Nishi, A. (久留米大学). “Dopamine neurotransmission in the striatum: roles for DARPP-32”、第 28 回熊本医学・生物科学国際シンポジウム、熊本、2012 年 11 月 15-16 日

国際会議

1. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学)，“Immature dentate gyrus as a potential endophenotype for psychiatric disorders”, Integrative Approaches to Brain Complexity, Hinxton, United Kingdom, 2008 年 10 月 1-4 日
2. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学)，“Bidirectional change of maturation status of dentate gyrus neurons: Relevance to neuropsychiatric disorders”, 14th Mind Brain Science Symposium, Hamamatsu, 2012 年 2 月 14-15 日
3. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学)，“Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders”, International Neuroscience Frontier symposium; Xian, China, 2012 年 3 月 22-25 日

② 口頭発表 (国内会議 38 件、国際会議 12 件)

国内会議

1. 小林克典(日本医科大学)、池田裕美子、坂井敦、鈴木秀典、「SSRI によって誘発した歯状回顆粒細胞の成熟状態変化」、第 85 回日本生理学会大会、東京、2008 年 3 月 25- 27 日
2. 高橋琢哉(横浜市立大学)、「経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行」、第 85 回日本生理学会大会、東京、2008 年 3 月 25- 27 日
3. 美津島 大(横浜市立大学)、石原康至、紙谷義孝、高橋琢哉、「学習依存的な海馬体内アセチルコリン分泌が、CA1 錐体細胞における AMPA 受容体のシナプス移行を促進する」、第 4 回環境生理学プレコングレス、東京、2008 年 3 月
4. 高橋琢哉(横浜市立大学)、「経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行」第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9-11 日
5. Funabashi T(横浜市立大学), Hagiwara H, Kimura F, Takahashi T. “Expression of AMPA receptor subunit glutamate receptor 1 (GluR1) in the preoptic area (POA) delays the onset of puberty in female rats”、第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9-11 日
6. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「Alpha-CaMKII ヘテロノックアウトにより引き起こされる行動異常と未成熟歯状回」、第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008 年 9 月 11-13 日
7. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、“The Roles of Schnurri2 in the Central Nervous- and Immune Systems”、第 2 回アジア・太平洋生物学的精神医学会・第 30 回日本生物学的精神医学会、富山、2008 年 9 月 11-13 日
8. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「精神疾患の中間表現型候補としての未成熟歯状回」、第 31 回日本分子生物学会年会 第 81 回日本生化学会大会合同大会(BMB2008)、神戸、2008 年 12 月 9-12 日
9. 小林克典(日本医科大学)、鈴木秀典、「SSRI による海馬神経細胞の脱成熟」、第 82 回日本薬理学会年会、横浜、2009 年 3 月 16-18 日
10. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「精神疾患の中間表現型候補としての未成熟歯状回」、第 4 回日本統合失調症学会、大阪、2009 年 1 月 30 日

11. 高橋琢哉(横浜市立大学)、「経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行」、第 52 回日本神経化学会大会、群馬、2009 年 6 月 21-24 日
12. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
13. 一瀬宏(東京工業大学)、川畑伊知郎、本間大悟、「チロシン水酸化酵素(TH)タンパク質量変化によるドーパミン生成量の調節」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
14. 川畑伊知郎(東京工業大学)、一瀬宏、「ドーパミンまたはビオプテリン欠乏によるリン酸化チロシン水酸化酵素の持続的増加」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
15. 小林克典(日本医科大学)、池田裕美子、坂井敦、羽田栄輔、鈴木秀典、「セロトニン作動性抗うつ薬による歯状回顆粒細胞の脱成熟」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
16. 高橋琢哉(横浜市立大学)、「経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
17. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回」、第 32 回日本分子生物学会年会、横浜、2009 年 12 月 9-12 日
18. 西昭徳(久留米大学)、「Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of dopamine signaling in the striatum」、第 82 回日本薬理学会年会シンポジウム、横浜、2009 年 3 月 17 日
19. 黒岩真帆美(久留米大学)、西昭徳、「ホスホジエステラーゼによるドーパミンシグナル制御」、第 36 回日本脳科学会、金沢、2009 年 6 月 12-13 日
20. 黒岩真帆美(久留米大学)、首藤隆秀、西昭徳、「ホスホジエステラーゼ阻害薬による中枢ドーパミンシグナル調節」、第 62 回日本薬理学会西南部会、松山、2009 年 11 月 27 日
21. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、「精神疾患の中間表現型としての未成熟歯状回」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
22. 徳岡宏文(東京工業大学)、村松慎一、一瀬宏、「Compensatory regulation of dopamine content in the nigro-striatal dopaminergic projection」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
23. 本間大悟(東京工業大学)、徳岡宏文、加藤節子、一瀬宏、「Alterations in the monoamines and the synthesizing enzymes in the postnatal developmental period of the brain of Spr^{+/+} mice」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
24. 羽田栄輔(日本医科大学)、小林克典、樋口真人、須原哲也、鈴木秀典、「セロトニン作動性抗うつ薬はマウス海馬におけるセロトニンおよびドーパミン受容体の発現量を変化させる」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
25. 小林克典(日本医科大学)、高村明孝、武田雅俊、鈴木秀典、橋本亮太、「統合失調症脆弱性遺伝子 *dysbindin* 欠損マウスにおけるセロトニン、ドーパミンによるシナプス修飾の変化」、第 33 回日本神経科学大会、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
26. 高橋琢哉(横浜市立大学)、「経験依存的 AMPA 受容体シナプス移行」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
27. 小林克典(日本医科大学)、三ヶ原靖規、長濱健一郎、鈴木秀典、「セロトニン 5-HT₄ 受容体欠損マウスにおける恐怖条件付けのメカニズム的特異的な亢進」、第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011 年 9 月 14-17 日
28. 西昭徳(久留米大学)、黒岩真帆美、首藤隆秀、「抗うつ薬により誘導された脱成熟歯状回におけるドーパミン D1 受容体機能」、第 37 回日本脳科学会、沖縄、2011 年 10 月 8-9 日
29. 西昭徳(久留米大学)、「Effect of antidepressants on the function of dentate gyrus: possible roles for dopamine D1 receptors.」、第 85 回日本薬理学会年会、京都、2012 年 3 月 16 日
30. 首藤隆秀(久留米大学)、黒岩真帆美、外角直樹、蓮尾博、西昭徳、「抗うつ薬の新たな作用機序:海馬歯状回のドーパミン D1 受容体刺激とけいれん誘発に関する研究」、第 14 回ブレインサイエンス研究会、鹿児島、2012 年 6 月 2-3 日
31. 小林克典(日本医科大学)、井本有基、瀬木(西田)恵里、鈴木秀典、「電気けいれん刺激は海

- 馬歯状回顆粒細胞の機能的成熟を逆転させる」、第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
32. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Takeuchi, R., Miyakawa, T., “Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neuroprotective effect against ischemia”, 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
 33. Hagihara, H. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Graef, IA., Crabtree, GR., Miyakawa T., “Forebrain-specific calcineurin deficiency causes immaturity of the dentate granule cells in adults mice”, 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
 34. Umemori, J. (藤田保健衛生大学), Hagihara, H., Nakamura, HK., Horikawa, T., Shoji, H., Toyama, K., Irino, Y., Yoshida, M., Kamitani, Y., Miyakawa T., “Behavioral state of model mice of bipolar disorder can be retrospectively predicted by gene expression and metabolome patterns”, 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
 35. Takao, K. (生理学研究所), Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Shoji, H., Nakamura, KN., Hattori, S., Koshimizu, H., Umemori, J., Takagi, T., Ishii, S., Miyakawa, T., “Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia”, 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
 36. Ichinose, H. (東京工業大学), Sudo, Y., Sanechika, S., Tanda, K., Takao, K., Hara, Y., Honda, S.-I., Shimaguchi, S., Kojima, M., Sumi-Ichinose, C., Nomura, T., Kondo, K. & Miyakawa, T., “Disturbance in the biosynthesis of monoamines and PTSD-like anxiety phenotype in the dihydropteridine reductase-deficient mice”, 第 35 回日本神経科学大会、名古屋、2012 年 9 月 18-21 日
 37. Takao, K. (生理学研究所), Miyakawa, T., “The Mouse Phenotype Database”, INCF 日本ノーディングポジウム, 理化学研究所, 和光市, 2012 年 10 月 30 日
 38. 小林克典(日本医科大学)、井本有基、鈴木秀典、瀬木-西田恵里、「抗うつ作用の細胞基盤としての海馬神経脱成熟」、第 90 回日本生理学会大会、東京、2013 年 3 月 27-29 日

国際会議

1. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Alpha-CaMKII deficiency causes dysregulated behaviors and immature dentate gyrus”, XVIth World Congress on Psychiatric Genetics, Osaka, 2008 年 10 月 11-15 日
2. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders”, 17th European Congress of Psychiatry, Portugal, Lisbon, 2009 年 1 月 24-28 日
3. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Omics analysis of immature dentate gyrus: Possible mechanisms underlying maturation failure of granule cells”, 4th International Conference of Neurons and Brain Disease, Toronto, Canada, 2009 年 7 月 21 日-23 日
4. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Immature dentate gyrus as a potential endophenotype for psychiatric disorders”, 12th Annual Meeting International Behavioural and Neural Genetics Society, Halifax, Canada, 2010 年 5 月 12-16 日
5. Nishi, A. (久留米大学), Kuroiwa, M., Shuto, T., Snyder, GL., “Roles of PDE4 and PDE10A in dopamine neurotransmission”, XXVII Congress of the CINP at Hong Kong, Hong Kong 2010 年 6 月 6-10 日
6. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Immature dentate gyrus is a common endophenotype among five different mouse models of psychiatric disorders”, From Molecules To Neuronal Disease, Bristol, United Kingdom, 2010 年 6 月 29 日-7 月 1 日

7. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “ α CaMKII, “immature dentate gyrus” and memory”, 13th Annual Meeting International Behavioural and Neural Genetics Society, Rome ITALY, 2011年5月10-15日.
8. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), “Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders”, 10th World Congress of the Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 2011年5月29日-6月2日
9. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学) “Bioinformatics analyses of immature dentate gyrus, an endophenotype shared by behaviorally abnormal mice”, The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
10. Nishi, A. (久留米大学), “Effect of antidepressants on the function of dentate gyrus: possible roles for D1 receptors” The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases Toyama, Japan, 2011年8月3-5日
11. Kobayashi, K. (日本医科大学), “Reversal of hippocampal neuronal maturation as a cellular mechanism of antidepressant action”. The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
12. Nakamura HK. (藤田保健衛生大学), Shoji, H., Toyama, K., Hagihara, H., Miyakawa, T., “Behavioral state can be retrospectively predicted by expression patterns of circadian clock genes in the dentate gyrus of the mice showing exaggerated infradian rhythm”, 2011 KSBNS-MCCS Conference, Seoul, Korea, 2011年9月19-20日

③ ポスター発表 (国内会議 50 件、国際会議 49 件)

国内会議

1. Kuroiwa, M. (久留米大学), Bateup, HS., Greengard, P., Nishi, A., “Neuronal type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation in the striatum of D1R/D2R-DARPP-32 mice.”, Neuroscience Workshop in Kyushu at Fukuoka. 2007年11月
2. Kuroiwa, M. (久留米大学), Bateup, HS., Greengard, P., Nishi, A., “Neuronal type specific regulation of DARPP-32 phosphorylation in the striatum of D1R/D2R-DARPP-32 mice.” 第81回日本薬理学会年会(横浜)2008年3月17-19日
3. 船橋利也(横浜市立大学)、萩原裕子、貴邑富久子、高橋琢哉、 “Expression of the lentivirus carrying dominant negative of AMPA receptor subunit glutamate receptor 1 (GluR1), in the preoptic area (POA) delays the onset of puberty in female rats”, 第85回日本生理学会大会、東京、2008年3月25-27日
4. 宮崎智之(横浜市立大学)、高瀬堅吉、美津島 大、実木 亨、高橋琢哉、”Glucocorticoid mediates disruption of experience-driven AMPA-receptor trafficking with social isolation”, 第85回日本生理学会大会、東京、2008年3月25-27日
5. 山崎信幸(藤田保健衛生大学)、高雄啓三、大平耕司、遠山桂子、大迫清子、山口瞬、宮川剛、 「 α CaMKII ヘテロノックアウトマウスの作業記憶課題遂行後の神経活動マッピング」、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9-11日
6. 高雄啓三(藤田保健衛生大学)、小林克典、大平耕司、山崎信幸、遠山桂子、高木豪、石井俊輔、宮川剛、 「Schnurri-2 ノックアウトにより引き起こされる行動異常と歯状回顆粒細胞の成熟異常」、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9-11日
7. 宮川剛(藤田保健衛生大学)、高雄啓三、 「網羅的行動テストバッテリーを用いた遺伝子改変マウスの表現型データベース」、第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9-11日
8. Nishi, A. (久留米大学), Kuroiwa, M., Snyder, GL. “Roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum”, 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9-11日
9. Mitsushima, D. (横浜市立大学), Ishihara, K., Kamiya, Y., Takahashi, T., “Acetylcholine release during learning mediates synaptic delivery of AMPA receptors into Schaffer collateral synapses in the dorsal hippocampus”, 第31回日本神経科学大会、東京、2008年7月9-11日

10. Miyazaki, T. (横浜市立大学), Takase, K., Mitsushima, D., Takahashi, T., “Social isolation disrupts experience-driven synaptic delivery of AMPA receptors in developing rat barrel cortex via glucocorticoid”, 第 31 回日本神経科学大会、東京、2008 年 7 月 9-11 日
11. 萩原英雄(藤田保健衛生大学)、高雄啓三、遠山桂子、中村政志、高崎昭彦、橋本敬一郎、林宣宏、宮川剛、「alpha- CaMKII ヘテロ欠損マウスと Shn2 欠損マウスの海馬のプロテオミクス解析」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
12. 高雄啓三(京都大学)、宮川剛、「 α -CaMKII ヘテロ欠損マウスの海馬遺伝子発現パターン解析」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
13. 遠山桂子(藤田保健衛生大学)、山崎信幸、高雄啓三、宮川剛、「カルシニューリン抑制因子 Zaki-4 Tg マウスの行動解析」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
14. 大平耕司(藤田保健衛生大学)、古田貴寛、日置寛之、中村公一、倉本恵梨子、船津宣雄、清水慶子、大石高生、林基治、宮川剛、金子武嗣、中村俊、「成熟期大脳皮質に存在する神経前駆細胞」、第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
15. Mitsushima, D. (横浜市立大学), Ishihara, K., Kamiya, Y., Takahashi, T., “Learning requires synaptic delivery of AMPA receptors at CA3-CA1 synapses”, 第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
16. Miyazaki, T. (横浜市立大学), Takase, K., Tada, H., Mitsushima, D., Takahashi, T., “Social isolation produces glucocorticoid-mediated disruption of cortical circuit formation”, 第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
17. Tada, H. (横浜市立大学), Miyazaki, T., Komiya, K., Takahashi, T. “Sex difference of the effect of neonatal social isolation on experience driven synaptic delivery of AMPA receptors in rat barrel cortex”, 第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 16-18 日
18. 黒岩真帆美(久留米大学)、首藤隆秀、西昭徳、「ドーパミンシグナルを制御するホスホジエステラーゼ 1/10A に関する研究」、第 83 回日本薬理学会年会、大阪、2010 年 3 月 16-18 日
19. 稗田恵理子(久留米大学)、浜田美保、黒岩真帆美、首藤隆秀、西昭徳、「線条体におけるムスカリン受容体を介した D1 受容体/DARPP-32 シグナル調節」、第 83 回日本薬理学会年会(大阪)2010 年 3 月 16-18 日
20. 小林克典(日本医科大学)、池田裕美子、坂井敦、鈴木秀典、「SSRI による神経脱成熟における 5-HT₄ 受容体の役割」、第 87 回日本生理学会大会、盛岡、2010 年 5 月 19-21 日
21. Shoji, H. (藤田保健衛生大学), Takao, K., Hattori, S., Toyama, K., Nakanishi, K., Miyakawa, T., “Effects of Experiment Execution Time and Age on Mouse Behavior: A Large Scale Analysis Using Behavioral Phenotype Database of Genetically Engineered Mice”, 第一回包括脳ネットワーク夏のワークショップ、札幌、2010 年 7 月 27-30 日
22. Takao, K. (生理学研究所), Katsunori, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Takagi, T., Graef, AI., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Ishii, S., Suzuki, H., Crabtree, GR., Miyakawa, T., “Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders”, 第一回包括脳ネットワーク夏のワークショップ、札幌、2010 年 7 月 27-30 日
23. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Hagihara, H., Toyama, K., Takao, K., Kanai, M., Funakoshi, H., Nakamura, T., Miyakawa, T., “Expression of Tryptophan 2, 3-Dioxygenase in Mature Granule Cells of the Adult Mouse Dentate Gyrus”, 第一回包括脳ネットワーク夏のワークショップ、札幌、2010 年 7 月 27-30 日
24. 萩原英雄(藤田保健衛生大学)、高雄啓三、遠山桂子、中村政志、高崎昭彦、橋本敬一郎、林宣宏、宮川剛、「精神疾患モデルマウスの海馬のプロテオーム解析」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
25. 大平耕司(藤田保健衛生大学)、萩原英雄、遠山桂子、高雄啓三、金井将昭、船越洋、中村敏一、宮川剛、「海馬歯状回の顆粒細胞における TDO2 の発現」Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日
26. 高雄啓三(生理学研究所)、松尾直毅、中西和男、山崎信幸、短田浩一、宮川剛、「C57BL6 亜系統マウスの行動特性」、Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 2-4 日

27. Kuroiwa, M. (久留米大学), Shuto, T., Nishi, A., “Role of phosphodiesterase 4 in dopamine D1 receptor/cAMP/PKA signaling in the frontal cortex”, 第40回日本神経精神薬理学会、仙台、2010年9月15-18日
28. 宮崎智之(横浜市立大学)、高瀬謙吉、Malinow Roberto、高橋琢哉、「乳仔期ストレスによる皮質機能障害のメカニズム」、Neuro2010、神戸、2010年9月2-4日
29. 竹本 研(横浜市立大学)、永井健治、高橋琢哉、「光操作によるAMPA受容体機能破壊技術の開発」、Neuro2010、神戸、2010年9月2-4日
30. 川崎泰輔、藤本章博、実木亨、高橋琢哉(横浜市立大学)、「Cross-modal plasticity における責任脳部位の解析」、Neuro2010、神戸、2010年9月2-4日
31. 船橋利也(横浜市立大学)、明間立雄、高橋琢哉、「性周期により海馬損背の空間学習獲得の機序がラットにおいて変化する」、Neuro2010、神戸、2010年9月2-4日
32. 美津島大(横浜市立大学)、石原康至、佐野亜加根、高橋琢哉、「海馬CA1におけるAMPA受容体のシナプス移行阻害:文脈学習と空間学習への異なる影響」、Neuro2010、神戸、2010年9月2-4日
33. 森下裕貴(大阪大学)、吉岡靖雄、高雄啓三、山下浩平、東阪和馬、藤村真穂、潘 慧燕、小椋健正、長野一也、阿部康弘、鎌田春彦、角田慎一、鍋師裕美、伊藤徳夫、吉川友章、宮川剛、堤康央、「非晶質ナノシリカの胎仔期曝露による次世代影響の基礎的検討」、第38回日本トキシコロジー学会学術年会、横浜、2011年7月11-13日
34. 小林三和子(松山大学)、三宅牧子、本宮真、高雄啓三、幸田敏明、宮川剛、松岡一郎、「BRINP-KOマウスの海馬におけるBDNF遺伝子の発現変化 (Alteration of BDNF expression in hippocampus of BRINP1-KO mice)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
35. 山門穂高(京都大学)、森脇康博、山崎信幸、栗栖純子、宮川剛、植村健吾、井上治久、高橋良輔、「アルファ・シヌクレインBACトランスジェニックマウスにおける不安の低下とパーキンソン病非運動症状について (Decreased anxiety-like behavior in alpha-synuclein BAC transgenic mice recapitulates early non-motor symptoms in Parkinson disease)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
36. 大平耕司(藤田保健衛生大学)、宮川剛、「選択的セロトニン再取り込み阻害剤の6週間以上の長期投与は成体マウスの脳室下帯における神経新生を低下させる (Chronic treatment with fluoxetine for more than 6 weeks decreases neurogenesis in the subventricular zone of adult mice)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
37. 萩原英雄(藤田保健衛生大学)、大平耕司、遠山桂子、宮川剛、「AMPA受容体GLUR1サブユニットは海馬歯状回において成熟顆粒細胞に発現する (Expression of the AMPA receptor subunit GluR1 is associated with granule cell maturation in the dentate gyrus)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
38. 昌子浩孝(藤田保健衛生大学)、遠山桂子、高宮義博、若菜茂春、権藤洋一、宮川剛、「Disc1 遺伝子にミスセンス変異を持つENU誘発突然変異マウスの網羅的行動解析 (Comprehensive behavioral analysis of ENU-induced Disc1 mutant mice)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
39. 高雄啓三(生理学研究所)、萩原英雄、小林克典、大平耕司、遠山桂子、高木豪、石井俊輔、宮川剛、「Schnurri-2 ノックアウトマウスにおける統合失調症に関連した大脳皮質の異常 (Mice lacking Schnurri-2 displayed cortical abnormalities related to schizophrenia)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
40. 渡邊義久(京都府立医科大学)、辻村敦、高雄啓三、宮川剛、田中雅樹、「relaxin-3 ノックアウトマウスの行動解析 (Behavior analysis of relaxin-3 deficient mice)」、第34回日本神経科学大会、横浜、2011年9月14日-17日
41. 森下裕貴(大阪大学)、吉岡靖雄、高雄啓三、佐藤宏祐、野尻奈央、鍋師裕美、伊藤徳夫、吉川友章、宮川 剛、堤 康央、「胎仔期の非晶質ナノシリカ曝露が新生仔に及ぼす影響の評価-新生仔の免疫機能、神経機能の基礎的検討-」、第61回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、2011年10月22日

42. Kuroiwa, M. (久留米大学), Sotogaku, N., Shuto, T., Miyakawa, T., Nishi, A., "Effect of chronic fluoxetine treatment on dopamine D1 receptor signaling in the hippocampal dentate gyrus", 第41回日本神経精神薬理学会、東京、2011年10月27-29日
43. Takeuchi, H. (京都大学), Inoue, H., Higuchi, M., Takao, K., Kayko, T., Karatsu, Y., Iwamoto, Y., Miyakawa, T., Suhara, T., Takahashi, R., "Early symptoms of human tauopathies with demntia and altered sensorimotor gating of P301S mutant human tau transgenic mice", 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月13-16日
44. Fujioka, R. (九州大学), Nii, T., Iwaki, A., Kitaichi, K., Ito, I., Shibata, A., Nomura, M., Hattori, S., Takao, K., Miyakawa, T., Fukumaki, Y., "Molecular mechanisms of behavioral abnormalities of knockout mice of Grm3, a candidate conferring schizophrenia susceptibility", 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月13-16日
45. 井本有基 (京都大学)、小林克典、瀬木-西田恵里、「電気けいれん刺激による海馬歯状回神経の成熟状態の変化」、第85回日本薬理学会年会、京都、2012年3月14-16日
46. Shoji (藤田保健衛生大学), H., Koshimizu, H., Ohira, K., Hagihara, H., Umemori, J., Takao, K., Miyakawa, T., "Investigation of the role of the hippocampal dentate gyrus in the homeostatic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its intracellular mechanism", 包括型の羽化学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ、仙台、2012年7月23-25日
47. 井本有基 (京都大学)、小林克典、瀬木 (西田) 恵里、「電気けいれん刺激による海馬歯状回の神経成熟マーカー発現変化」、第35回日本神経科学大会、名古屋、2012年9月18-21日
48. 名倉仁 (京都大学)、石川保幸、小林克典、田村英紀、塩坂貞夫、鈴木秀典、藤吉好則、土井知子、「シナプス伝達および可塑性における PSD-95 タンパク質 PDZ1/2 ドメインの役割」、第35回日本神経科学大会、名古屋、2012年9月18-21日
49. 昌子浩孝 (藤田保健衛生大学)、萩原英雄、宮川剛、「慢性拘束ストレスは BALB/c マウスの海馬歯状回における未成熟神経細胞マーカーの変動を惹起する (Chronic restraint stress induces alterations in maturation markers of dentate gyrus neurons in inbred BALB/c mice)」, 第35回日本神経科学大会、名古屋、2012年9月18-21日
50. 小清水久嗣 (藤田保健衛生大学)、大平耕司、萩原英雄、高雄啓三、宮川剛「歯状回ニューロンの成熟異常を示すマウスの海馬における成熟型 BDNF および carboxypeptidase E の発言上昇と TrkB の異所性発現 (Upregulation of mature form BDNF and carboxypeptidase E, and ectopic expression of TrkB in the hippocampus of mice with maturation failure in dentate gyrus neurons)」, 第35回日本神経科学大会、名古屋、2012年9月18-21日

国際学会

1. Bateup, HS., Svenningsson, P., Kuroiwa, M., Song, P., Heintz, N., Nishi, A. (久留米大学) Greengard, P., "DARPP-32 phosphorylation in D1 and D2 cells in response to therapeutic agents and drugs of abuse", The 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2007年11月
2. Nishi, A. (久留米大学), Kuroiwa, M., Miller, DB., O'Callaghan, JP., Bateup, HS., Greengard, P., Snyder, GL., "Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum.", Gordon Research Conferences on Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases, Lucca, Italy, 2008年7月8-13日
3. Kobayashi, K. (日本医科大学), Ikeda, Y., Sakai, A., Suzuki, H., "Chronic SSRI changes the maturation state of dentate granule cells", FENS Forum of European Neuroscience, Geneva, Swiss, 2008年7月12-16日
4. Takao, K. (藤田保健衛生大学), Komada, M., Miyakawa, T., "A brain-behavior phenotype database consisting of data derived from comprehensive behavioral analyses of genetically engineered mice", The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008年11月15-19日
5. Nishi, A. (久留米大学), Kuroiwa, M., Miller, DB., O'Callaghan, JP., Bateup, HS.,

- Greengard, P., Snyder, GL., “Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum” The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008年11月15-19日
6. Hara, M. (久留米大学), Hieda, E., Tanaka, E., Kano, T., Nishi, A., “Role of adrenoceptors in the regulation of DARPP-32 phosphorylation in neostriatal neurons”, The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008年11月15-19日
 7. Kobayashi, K. (日本医科大学), Ikeda, Y., Suzuki, H., “Multiple effects of chronic fluoxetine on hippocampal synaptic transmission and behaviors in mice”, The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008年11月15-19日
 8. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Yamasaki, N., Komada, M., Toyama, K., Takagi, T., Ishii, S., Miyakawa, T., “Deletion of Schnurri-2 causes abnormal behaviors related to psychiatric disorders and failure in the maturation of the dentate granule cells in mice”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月28日-8月1日
 9. Kobayashi, K. (日本医科大学), Ikeda, Y., Sakai, A., Suzuki, H., “Reversal of hippocampal neuronal maturation by chronic inhibition of serotonin reuptake”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 10. Funabashi, T. (横浜市立大学), Takahashi, T., “Role of Ca²⁺-permeable AMPA receptors in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) surge generator”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 11. Kawasaki, T. (横浜市立大学), Matsuki, H., Jitsuki, S., Takahashi, T., “Brain regions responsible for the cross-modal reorganization of cortical circuit” 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 12. Matsuki, H. (横浜市立大学), Itoh, M., Kawasaki, T., Miyazaki, T., Funabashi, T., Takahashi, T., “Localization of brain region responsive to neonatal social isolation”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 13. Mitsushima, D. (横浜市立大学), Ishihara, K., Kamiya, Y., Takahashi, T., “Learning requires synaptic delivery of AMPA receptors at Schaffer collateral synapses in the dorsal hippocampus”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 14. Miyazaki, T. (横浜市立大学), Takase, K., Tada, H., Mitsushima, D., Takahashi, T., “Social isolation produces glucocorticoid-mediated disruption of cortical circuit formation”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 15. Tada, H. (横浜市立大学), Miyazaki, T., Komiya, K., Takahashi, T., “Sex difference of the effect of neonatal social isolation on experience driven synaptic delivery of AMPA receptors in rat barrel cortex”, 36th International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009年7月27日-8月1日
 16. Zelenina, M., Nishi, A. (久留米大学), Uematsu, K., Heiman, M., Greengard, P., Aperia, A., “Intracellular Ca²⁺ signaling of metabotropic glutamate receptor 5 is regulated by the receptor phosphorylation”, 9th European Meeting on Glial Cells in Health and Diseases, Paris, France. 2009年9月8日-12日
 17. Takao, K. (生理学研究所), Tanda, K., Matsuo, N., Nakanishi, K., Toyama, K., Yamasaki, N., Sugimoto, T., Nishi, A., Miyakawa, T., “Abnormal social behavior, hyperactivity, impaired remote spatial memory, and increased D1-mediated dopaminergic signaling in neuronal nitric oxide synthase knockout mice”, The 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Chicago USA, 2009年10月17-21日
 18. Mitsushima, D. (横浜市立大学), Ishihara, K., Kamiya, Y., Takahashi, T., “Hippocampal learning requires synaptic delivery of AMPA receptors at CA3-CA1 synapses”, The 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Chicago USA,

- 2009年10月17-21日
19. Miyazaki, T. (横浜市立大学), Takase, K., Tada, H., Malinow, R., Takahashi, T., "Social isolation produces glucocorticoid-mediated disruption of cortical circuit formation", The 39th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Chicago USA, 2009年10月17-21日
 20. Takao, K. (生理学研究所), Nakanishi, K., Yamasaki, N., Tanda, K., Matsuo, N., Miyakawa, T., "Behavioral profiles of three C57BL/6 substrains", 12th Annual Meeting International Behavioural and Neural Genetics Society, Halifax, Canada, 2010年5月12-16日
 21. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Takagi, T., Graef, IA., Suzuki, H., Crabtree, GR., Miyakawa, T., "Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders", 4th European Molecular and Cellular Cognition Society (EMCCS) Satellite Meeting at FENS, Amsterdam, The Netherlands, 2010年7月1-2日
 22. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), Takao, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Kobayashi, K., "Immature dentate gyrus as a candidate endophenotype of psychiatric disorders", Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, New York, USA, 2011年4月12-16日
 23. Shoji, H. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Yamasaki, N., Takao, K., Kanou, Y., Murata, T., Miyakawa, T., "Inducible expression of an endogenous calcineurin inhibitor ZAKI-4 in forebrain causes locomotor hyperactivity, reduced depression-like behavior, and working memory deficit in mice", The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
 24. Hagihara, H. (藤田保健衛生大学), Ohira, K., Toyama, K., Miyakawa, T., "Expressions of AMPA receptor subunits GluR1 and GluR2 are associated with granule cells maturation in the dentate gyrus", The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
 25. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Nakamura, HK., Shoji, H., Yamaguchi, S., Kataoka, M., Takahashi, M., Miyakawa, T., "The SNAP-25-PKC site mutation induces immaturity of the dentate granule cells in adult mice", The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
 26. Nakamura, HK. (藤田保健衛生大学), Shoji, H., Toyama, K., Hagihara, H., Miyakawa, T., "Retrospective prediction of locomotor activity by gene expression profile of dentate gyrus in α CaMKII heterozygous knockout mice", The 6th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Toyama, JAPAN, 2011年8月3-5日
 27. Morishita, Y. (大阪大学), Yoshioka, Y., Takao, K., Yamashita, K., Yoshikawa, T., Itoh, N., Miyakawa, T., Tsutsumi, Y., "Postnatal effects of prenatal treatment of amorphous nanosilica", EuroTox2011 (47th Congress), Paris, France, 2011年8月28-31日
 28. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Shoji, H., Nakamura, HK., Furuya, S., Takagi, T., Ishii, S., Miyakawa, T., "Deficiency of Schnurri-2 confers schizophrenia-related phenotypes and inflammatory-like phenomenon in the brain.", 2011 KSBNS-MCCS Conference, Seoul, Korea, 2011年9月19-20日
 29. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), Nakamura, HK., Shoji, H., Toyama, K., Hagihara, H., "Retrospective prediction of behavioral state by transcriptome pattern in the dentate gyrus", 10th Annual MCCS meeting, Washington DC, USA, 2011年11月10-11日
 30. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Nakamura, HK., Shoji, H., Kataoka, M., Takahashi, M., Miyakawa, T., "The SNAP-25-PKC site mutation causes immaturity of the dentate granule cells in adult mice", Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011年11月10-11日

31. Hagihara, H. (藤田保健衛生大学), Nakamura, HK., Toyama, K., Graef, IA., Crabtree, GR., Miyakawa, T., “Forebrain-specific calcineurin deficiency causes immaturity of the dentate granule cells in adult mice”, Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011年11月10-11日
32. Takao, K. (生理学研究所), Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Takagi, T., Ishii, S., Miyakawa, T., “Mice lacking Schnurri-2 displayed cortical abnormalities related to schizophrenia”, Neuroscience 2011, Washington DC, USA, 2011年11月10-11日
33. Morishita, Y. (大阪大学), Yoshioka, Y., Takao, K., Sato, H., Nojiri, N., Nagano, K., Abe, Y., Kamada, H., Tsunoda, S., Nabeshi, H., Itoh, N., Yoshikawa, T., Miyakawa, T., Tsutsumi, Y., “The effect of in utero exposure to amorphous nanosilica particles on neonatal immune function and neurological function”, SOT2012, San Francisco USA, 2012年3月11-15日
34. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Nakamura, HK., Shoji, H., Kataoka, M., Takahashi, M., Miyakawa T., “The SNAP-25-PKC site mutation causes immaturity of the dentate granule cells in adult mice”, Genes, Brain & Behavior 14th Annual Meeting, Colorado, USA, 2012年5月15-19日
35. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Shoji, H., Nakamura, HK., Esaki, K., Furuya, S., Takagi, T., Walton, N., Hayashi, N., Suzuki, H., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T., “Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia”, 14th Annual Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society, Millennium Harvest House, Boulder, U.S.A. 2012年5月15-19日
36. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Esaki, K., Furuya, S., Takagi, T., Hayashi, N., Walton, N., Suzuki, H., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T., “Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia” 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, 2012年6月3-7日
37. Ohira, K., Takeuchi, R., Miyakawa, T., “Chronic fluoxetine treatment increases neurogenesis in the cortex of adult mice”, 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, 2012年6月3-7日
38. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Shoji, H., Nakamura, HK., Esaki, K., Furuya, S., Takagi, T., Walton, N., Yamaguchi, S., Hayashi, N., Suzuki, H., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T., “Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia”, 11th Annual MCCA meeting, New Orleans, USA, 2012年10月11-12日
39. Umemori, J. (藤田保健衛生大学), Hagihara, H., Nakamura, HK., Horikawa, T., Shoji, H., Toyama, K., Irino, Y., Yoshida, M., Kamitani, Y., Miyakawa, T., “Behavioral state of model mice of bipolar disorder can be retrospectively predicted by gene expression in dentate gyrus and plasma metabolites”, 11th Annual MCCA meeting, New Orleans, USA, 2012年10月11-12日
40. Koshimizu, H. (藤田保健衛生大学), Ohira, K., Hagihara, H., Takao, K., Takagi, T., Kataoka, M., Ishii, S., Takahashi, M., Miyakawa, T., “Upregulation of mature form brain-derived neurotrophic factor and carboxypeptidase E, and ectopic expression of tyrosine kinase receptor B in the hippocampus of mice with maturation failure in dentate gyrus neurons”, 11th Annual MCCA meeting, New Orleans, USA, 2012年10月11-12日
41. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Takeuchi, R., Miyakawa, T., “Fluoxetine-induce cortical neurogenesis and its neurotrophic effects against ischemia”, 11th Annual MCCA meeting, New Orleans, USA, 2012年10月11-12日

42. Hagihara, H. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Graef, IA., Crabtree, GR., Miyakawa, T., "Maturation deficits of dentate granule cells in forebrain-specific calcineurin KO mice is rescued by PDE4 inhibitor treatment", 11th Annual MCCA meeting, New Orleans, USA, 2012年10月11-12日
43. Takao, K. (生理学研究所), Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Toyama, K., Shoji, H., Nakamura, HK., Esaki, K., Furuya, S., Takagi, T., Walton, N., Yamaguchi, S., Hayashi, N., Suzuki, H., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T., "Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia", Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012年10月13-17日
44. Umemori, J. (藤田保健衛生大学), Hagihara, H., Nakamura, HK., Horikawa, T., Shoji, H., Toyama, K., Irino, Y., Yoshida, M., Kamitani, Y., Miyakawa, T., "Behavioral state of model mice of bipolar disorder can be retrospectively predicted by gene expression in dentate gyrus and plasma metabolites", Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012年10月13-17日
45. Koshimizu, H. (藤田保健衛生大学), Ohira, K., Hagihara, H., Takao, K., Takagi, T., Kataoka, M., Ishii, S., Takahashi, M., Miyakawa, T., "Upregulation of mature form brain-derived neurotrophic factor and carboxypeptidase E, and ectopic expression of tyrosine kinase receptor B in the hippocampus of mice with maturation failure in dentate gyrus neurons", Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012年10月13-17日
46. Ohira, K. (藤田保健衛生大学), Takeuchi, R., Miyakawa, T., "Fluoxetine-induced cortical neurogenesis and its neurotrophic effects against ischemia", Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012年10月13-17日
47. Hagihara, H. (藤田保健衛生大学), Toyama, K., Graef, IA., Crabtree, GR., Miyakawa, T., "Maturation deficits of dentate granule cells in forebrain-specific calcineurin KO mice is rescued by PDE4 inhibitor treatment", Neuroscience 2012, New Orleans, USA, 2012年10月13-17日
48. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), "Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein, induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia", ACNP 51th Annual Meeting 2012, Hollywood, USA, 2012年12月2-6日
49. Miyakawa, T. (藤田保健衛生大学), "Bidirectional change of maturation status of dentate gyrus neurons: Relevance to neuropsychiatric disorders", Keystone Symposia's 2013 Meeting on Neurogenesis, Santa Fe, USA, 2013年2月3-8日

(4)知財出願

①国内出願 (0 件)

②海外出願 (2 件)

1. 特許の名称: うつ病治療のための併用剤、発明者: 西 昭徳、外角直樹、首藤隆秀、黒岩真帆美、宮川剛、小林克典、Paul Greengard、出願日: 2011年3月22日、出願番号: 61/466,157 (米国仮出願中)
2. 特許の名称: 精神病モデル動物の作成方法、発明者: 大西新、南本敬史、永井裕司、須原哲也、宮川剛、萩原英雄、出願番号: JP2011/50757、出願日: 2011年1月 (米国仮出願中)

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 愛知県愛知県医師会 難病研究者表彰 宮川剛, 2009年9月
2. Research Foundation for Opt-Science and Technology: Hiruma-Wagner Award, Tsuyoshi Miyakawa, 2010年2月
3. Association for the Study of Neurons and Diseases: Molecular Brain Award 2011, Tsuyoshi Miyakawa, 2011年8月

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 「統合失調症 脳に未成熟な領域 マウスで確認 治療法開発も」毎日新聞 朝刊 2008年9月11日
2. 「統合失調症 客観診断に期待 藤田保健衛生大がマウス遺伝子解析 脳の構造異常発見」フジサンケイビジネスアイ 2008年9月11日
3. 「統合失調症マウスの脳に未成熟部分 藤田保健衛生大などが発見」化学工業 2008年9月11日
4. 「統合失調症治療に光 マウスの海馬に未成熟構造発見 愛知などの研究チーム」東京新聞 2008年9月11日
5. 「統合失調症 脳・海馬に未発達部発見 藤田保健衛生大 診断・治療法に道」日刊工業 2008年9月11日
6. 「統合失調症の原因解明 藤田保健衛生大など 脳に未成熟神経細胞」日刊産業 2008年9月11日
7. 「統合失調症で脳内に異常発見 藤田保健衛生大」日本経済新聞 2008年9月11日
8. 「統合失調症 未成熟脳細胞関係か 藤田保健衛生大など解明」中日新聞 朝刊 2008年9月11日(朝刊)
9. 「統合失調症:脳に未成熟な領域 マウスで確認、治療法開発も」毎日 jp 2008年9月11日(電子版)
10. 「大脳に未成熟な神経細胞 統合失調症、発症に関与か」中日新聞 2008年9月11日(電子版)
11. 「統合失調症の脳内未成熟発見 予防・治療に道 藤田保健衛生大研究グループ」産経ニュース 2008年9月11日(電子版)
12. 「大脳に未成熟な神経細胞 統合失調症、発症に関与か」共同ニュース 2008年9月11日(電子版)
13. 「藤田保健衛生大、京大など、海馬・歯状回の未熟な新生神経が統合失調症マウスを作る」Biotechnology Japan 2008年9月11日(電子版)
14. 「Immature neurons linked to schizophrenia」UPI 通信 2008年9月9日(電子版)
15. 「Immaturity Of The Brain May Cause Schizophrenia」Science Daily 2008年9月10日(電子版)
16. 「Immaturity of the brain may cause schizophrenia」EurekAlert 2008年9月10日(電子版)
17. 「Immaturity of the brain can cause schizophrenia」TopNews Health 2008年9月11日(電子版)
18. 「Immaturity of the brain can cause schizophrenia」NEWSTRACK India 2008年9月11日(電子版)
19. 「Immaturity of the brain can cause schizophrenia」Daily India.com 2008年9月11日(電子版)
20. 「Immaturity of the brain can cause schizophrenia」Thaindian News 2008年9月11日(電子版)
21. 「The underdevelopment of a specific brain region may cause schizophrenia」News-Medical.Net 2008年9月10日(電子版)
22. 「Immaturity of the brain may cause schizophrenia」Genetic Engineering & Biotechnology News 2008年9月10日(電子版)
23. 「Immaturity of the brain may cause schizophrenia」PHYSORG.com 2008年9月10日(電子版)
24. 「成体も脳の神経細胞新生 ラットの大脳新皮質で 藤田保健大などで確認」毎日新聞 朝刊 2009年12月28日
25. 「大人の脳 新皮質作る 藤田保健衛生大など 脳障害治療に光」朝日新聞 朝刊 2009年12月28日
26. 「大脳新皮質 大人も神経生成 藤田衛生大、ラット実験」中日新聞 朝刊 2009年12月28日
27. 「大脳新皮質でも新生 藤田保健衛生大など 認知症の改善に道」日本経済新聞 朝刊 2009年12月28日

28. 「抗うつ薬が成熟脳神経細胞を成熟前の状態に戻すことを発見(抗うつ薬の作用メカニズム解明に前進)」Biotechnology Japan 2010年4月21日
29. 「日本医科大、抗うつ薬による脳神経細胞の幼若化と行動の不安定化が関連」Biotechnology Japan 2011年3月16日(電子版)
30. 「マウス行動の不安定化と神経伝達変化との関連発見」科学新聞 2011年3月25日
31. 「Prozac reorganizes brain plasticity」Eurekalert 2011年3月16日(電子版)
32. 「Prozac-induced brain changes linked to unstable behavior」SFGate San Francisco Chronicle 2011年3月16日(電子版)
33. 「How Prozac alters brain plasticity」Daily India 2011年3月16日(電子版)
34. 「Prozac reorganizes brain plasticity」PHYSORG.com 2011年3月16日(電子版)
35. 「Depression Drugs -- SSRIs -- May Reorganize Brain Plasticity, New Research Suggests」ScienceDaily 2011年3月16日(電子版)
36. 「Ohira, K., Takeuchi, R., Shoji, H., Miyakawa, T. Fluoxetine-induced cortical adult neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, (2013) epub ahead of print」についてプレス発表を実施
 [概要] 抗うつ薬の投与によって正常な成体マウスの大脳皮質の神経細胞を増やすことに成功した。2013年1月4日
37. 「抗うつ薬、脳細胞生成に効果 藤田保健大、マウスで実験」朝日新聞 2013年1月5日(電子版)
38. 「抗うつ剤で神経細胞増加 細胞死を抑制 脳損傷治療に期待」中日新聞 2013年1月5日(電子版)
39. 「抗うつ剤で神経細胞増加 大脳皮質損傷治療に道」日本経済新聞 2013年1月6日(電子版)
40. 「大脳皮質で神経細胞新生＝マウスに薬剤投与で－藤田保健衛生大」時事通信 2013年1月4日(電子版)
41. 「Induction of Adult Cortical Neurogenesis by an Antidepressant」Science Daily 2013年1月4日(電子版)
42. 「Induction of adult cortical neurogenesis by an antidepressant」Eurek Alert! 2013年1月4日(電子版)
43. 「Takao, K., Kobayashi, K., Hagihara, H., Ohira, K., Shoji, H., Hattori, S., Koshimizu, H., Umemori, J., Toyama, K., Nakamura, HK, Kuroiwa, M., Maeda, J., Atsuzawa, K., Esaki, K., Yamaguchi, S., Furuya, S., Takagi, T., Walton, NM., Hayashi, N., Suzuki, H., Higuchi, M., Usuda, N., Suhara, T., Nishi, A., Matsumoto, M., Ishii, S., Miyakawa, T. Deficiency of Schnurri-2, an MHC enhancer binding protein. Induces mild chronic inflammation in the brain and confers molecular, neuronal, and behavioral phenotypes related to schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, (2013) epub ahead of print」についてプレス発表を実施
 [概要] 遺伝子操作により脳内で軽度の慢性炎症を起こさせたマウスは、脳の一部が未成熟な状態になっており、その結果、作業記憶の低下や巣作り行動の障害が引き起こされていることを明らかにした。2012年12月28日
44. 「統合失調症のモデルマウス 予防・治療法開発に期待」中日新聞 2013年2月7日(電子版)
45. 「藤田保健衛生大など、統合失調症マウスの作製に成功－発症機構解明に道」日刊工業新聞 2013年2月7日(電子版)
46. 「統合失調症マウスを発見 予防・治療法開発に期待」中国新聞 2013年2月7日(電子版)
47. 「藤田保健衛生大と生理学研などの統合失調症 KO マウス、アステラスが活用」日経バイオテク ONLINE 2013年2月7日(電子版)
48. 「統合失調症マウス作製 藤田保健大 治療法開発に期待」MSN産経ニュース 2013年2月18日(電子版)
49. 「統合失調症は脳の慢性炎症が要因の1つの可能性がある－生理研など」マイナビニュース 2013年2月9日(電子版)

50. 「Induction of mild inflammation leads to cognitive deficits related to schizophrenia」
Eurek Alert! 2013年2月6日(電子版)

51. 「Induction of mild inflammation leads to cognitive deficits related to schizophrenia」
ScienceDaily 2013年2月6日(電子版)

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- ・ iDG に関して田辺三菱製薬株式会社と共同研究中（守秘義務有り）。
- ・ アステラス製薬シカゴ研究所と、マウスを用いた iDG に関する共同研究および、コンサルティングを行っている（守秘義務有り）。マウスのピロカルピン誘発てんかんモデルにおいても、歯状回の脱成熟がみられることを報告した（Shin et al., 北米神経科学会 2011 年度年会）。また、アステラス製薬シカゴ研究所に加えスタンレー財団と共に、統合失調症、双極性気分障害患者の死後脳において遺伝子・タンパクの発現解析を行っている。これら精神疾患患者の死後脳において、マウスの iDG と共通したタンパクの発現パターンを確認し、ヒトでも iDG が生じることを見出した（Walton et al., *Transl. Psychiatry*, 2012）。

②社会還元的な展開活動

- ・ 本研究で得られたマウスの行動データを、マウスフェノタイプデータベースとしてインターネット（URL; <http://www.mouse-phenotype.org>）で公開している。

§ 6 研究期間中の活動

6. 1 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2007年 11月30日 -12月1日	The 5 th Neuroscience Workshop in Kyushu	福岡県 福岡市	50名	3人の海外招聘講師を迎え、九州地区を中心とする神経科学者が最新の知見について討論した。
2009年 6月2-3日	CREST 神経科学 国際シンポジウム	兵庫県 淡路市	70名	国内外の著名な神経科学者を迎え、成体神経新生に関して活発に討論した。
2011年 8月3-5日	The 6 th International Conference of Neurons and Brain Diseases in Toyama	富山県 富山市	200名	精神神経疾患に関する国際学会

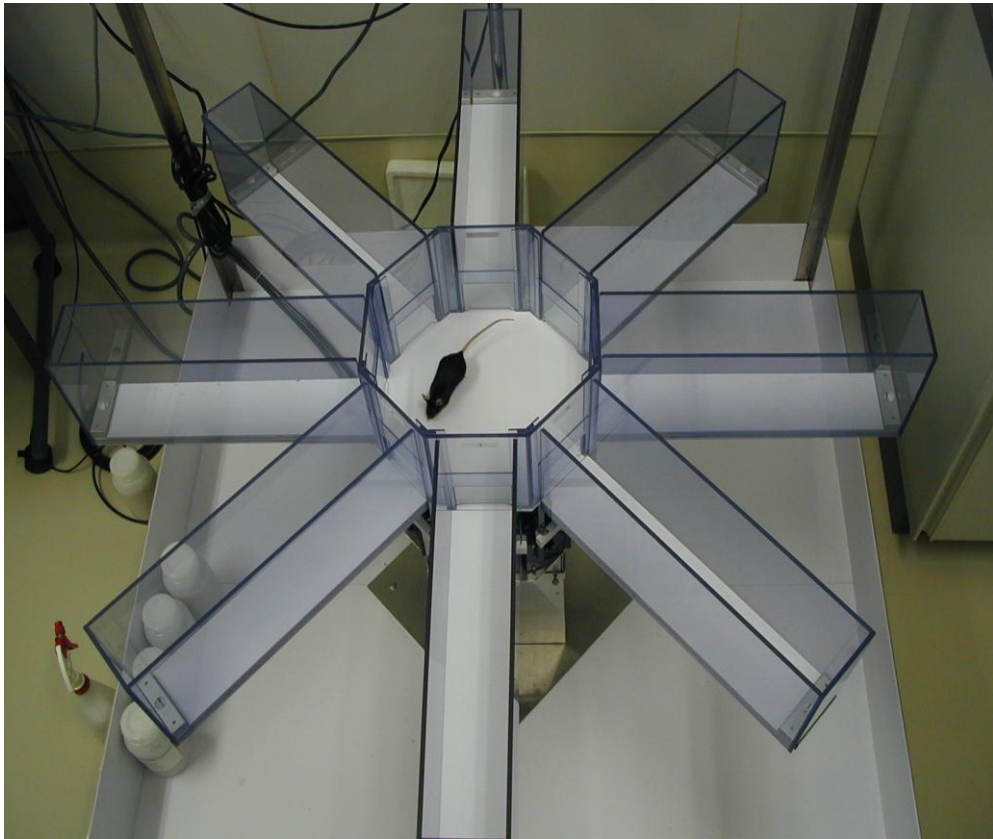
§ 7 結び

本報告書に記しましたように、おかげさまで本チームは、「非成熟歯状回」、「非成熟前頭葉」、そしてそれらの背景にある「軽度慢性炎症(非定型炎症)」といった精神疾患の全く新しい中間表現型を発見することに成功しました。また、小林グループを中心として一旦成熟した神経細胞が擬似未成熟状態に舞い戻ってしまうという「脱成熟」という現象・概念も世界で初めて報告しました。扁桃体や前頭葉でも「脱成熟」様の現象が見られることも国外の研究グループから報告され、内外の研究に大きな波及効果をもたらしています。さらに、行動スクリーニングで得られたモデルマウスは、脳内の遺伝子発現パターン、脳波パターンまでヒト患者と酷似しており、現段階では世界的にも No.1 の「究極の精神疾患モデルマウス」と言って過言ではないと考えます。発達期の未成熟な脳でのみ発現し、シナプスの刈り込みで重要な役割を果たすことで脚光を浴びている C1q ファミリー分子は、通常成体では発現が消えますが、ごく最近、私どものモデルマウスでは共通してこれらの分子が成体でも高発現していることがわかりました。これにともなって各種のシナプスマーカーの低下していることも確認し、バイオインフォマティクスの解析によりヒト患者死後脳でも C1q ファミリー遺伝子が増加していることを見出しております。このような一連の発見によって、統合失調症の炎症仮説とシナプス仮説を繋ぐ統合的な「慢性炎症-未成熟脳」モデルを構築することができました。このモデルや西グループなどによって得られた分子パスウェイ異常(cAMP パスウェイの亢進)を考慮した方法(抗炎症薬、PDE 抑制剤、抗てんかん薬の投与など)により、これらの中間表現型、行動異常の一部をレスキューすることにも成功し、ヒト患者での疾患の予防・治療での道筋を示すことができたことも大きな成果と言えます。

今後は、1) 脳が擬似未成熟状態で安定してしまう機構の分子メカニズムの解明、2) 神経細胞の成熟度の薬物・食物などによる制御法の確立、3) 非成熟脳や軽度慢性炎症など個々の中間表現型の機能的意義の解明、などに集中して取り組みたいと考えています。これらの研究の推進については、本 CREST プロジェクトで得られた各種の知見から、既に具体的な計画を立て準備万端な状態であり、成功する確率はどれも高いと考えています。しかしながら誠に残念なことに、来年度以降にこれらの研究を遂行するための研究費の裏付けが全くない状態(今年度の1/3~1/5程度になる見込み)です。本研究に従事してくれた有能でやる気にあふれたポスドク・研究支援員の大量解雇の必要にも迫られています。これまでに得られた世界にも誇り得る全く独創的な研究成果を、社会に真に役立つような到達点まで持っていかうという私どもの志を、道半ばで断念せざるを得ない可能性が高いという状態です。誠に無念としかいいようがなく慙愧に絶えません。

以上のように、CRESTによる研究支援により、「マウスを活用した精神疾患の中間表現型の解明」を目指す戦略に基づいた研究を遂行する中で、当初の想定を遥かに超えた素晴らしい成果を挙げることができました。一方で、平成 24 年度に、モデル動物を活用しつつ中間表現型(エンドフェノタイプ)を探索することにフォーカスした新学術領域「マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出」も立ち上がりました。これは、私どもが5年前に我が国において先駆けて重要性を提唱した中間表現型をターゲットとする精神疾患研究戦略が、うまく機能する本質的な方法であるということが受け入れられているという証拠であると思われまます。

最後に、これまでに常に適切な助言をしていただいた本 CREST 領域の樋口総括を始めとするアドバイザーの先生方、JST の方々、日本科学未来館での研究室ツアーにてご意見・ご質問をいただいた多くの一般市民の方々などに深い感謝をするとともに、今後の私どもの研究へのご支援・ご理解をお願いする次第であります。



8方向放射状迷路による空間学習・作業記憶のテスト



行動解析を実施中の様子。T字型迷路(左右の白色の装置)内のマウスの行動をコンピューターに取り込み解析を行う。青色の箱形の機器はT字型迷路の制御装置。