

2017（平成29）年度 北陸大学特別助成金【学部連携・教育改革】報告書 -1年目-

北 陸 大 学
学 長 殿

平成 30年 4月 16日

代表者	所属	薬学部	職位	教授	氏名	光本 泰秀
-----	----	-----	----	----	----	-------



研究課題名	高齢化社会や生活環境に起因する脳疾患・精神疾患の発症・増悪機序の解明
-------	------------------------------------

交付額 (H29)	3,000,000	円
-----------	-----------	---

研究実績の概要	1年目	研究の成果について、具体的な内容、重要性等を「交付申請書」に記載した研究の目的・研究実施計画に照らし記入すること
---------	-----	--

平成29年度の研究計画に沿った具体的な成果として、神経疾患の病態時における脳炎症の関与や神経疾患・精神疾患の両病態の関連性について、それらの可能性を示唆するいくつかの結果を得ることができた。以下にその概要について記す。

ストレスと脳炎症の関係を明らかにするため、炎症性メディエーターの1つであるプロスタグランジンE2 (PGE2) に焦点を当て、その誘導型酵素mPGES-1の発現変化を検討した。急性拘束ストレス負荷により、海馬や前頭前野でmPGES-1の誘導とPGE2の産生が認められた。mPGES-1欠損型マウスでは、ストレス後のPGE2産生が消失し、炎症性サイトカイン発現も低い傾向があった。また、mPGES-1は脳梗塞モデルやウィルス感染パーキンソン病様モデルでも誘導が認められ、mPGES-1阻害薬により、脳梗塞障害の改善が認められた。以上、異なる脳炎症病態に共通してmPGES-1の発現と病態への寄与が確認され、本酵素が共通の治療ターゲットの一つと期待される。(松尾由理)

炎症性サイトカインの産生に関与するToll-like receptor 3のリガンド (poly I:C) を神経膠細胞であるアストロサイトに処置した際の影響を検討した。MAP kinase、PI3 kinase、NFkBの細胞内シグナル伝達系が、そのリガンド濃度依存的に、また時間依存的に活性化されることを明らかにした。更に、MAP kinase (Erk1/2経路) の活性化により、アルツハイマー病の発症に関わるアミロイドβ蛋白 (Aβ) の分解酵素 (ネプリライシン) の発現量が低下することを確認した。(山本直樹)

臨床的にパーキンソン病 (PD) の発症に関わる環境因子として、精神的心理的ストレスの関与が疑われている。そこでPDの病理学的特徴である黒質線条体ドパミン神経変性に対する精神的ストレスの影響について、ドパミン神経毒であるMPTPを処置したPDマウスモデルで検討を行った。低用量のMPTP投与後に2時間の拘束ストレスを負荷すると、MPTP神経毒性が増強された。この時に脳内におけるMPTP及びその活性代謝物であるMPP⁺の量が増加していたことから、拘束ストレス負荷による血液脳関門の障害が示唆された。また拘束ストレスの負荷処置24時間後にMPTPを投与した場合、MPTPの神経毒性が緩和された。このことは、何らかのストレス応答反応がドパミン神経に対して保護的に作用した可能性があり、そのメカニズムを探ることは新たな神経保護アプローチに繋がると考えられた。(光本泰秀)

パーキンソン病 (PD) において病的賭博が生じる神経基盤を明らかにするために、病的賭博に関係することが知られている「懲りなさ」を指標とするマウスの行動実験系の構築を行った。PDマウスモデルにおける懲りなさについて評価するには、いくつか改善する必要があるものの、副次的効果として恐怖条件づけの行動実験系を構築することができた。また、精神状態をどのような条件でどの程度変容させることが可能であるのかを明らかにするための一つの検討として、苦味の経験と音楽の快—不快評価の関係について実験を行った。その結果、苦味によって有意に音楽が不快と評価されることを示した。苦味の知覚や音楽の快—不快評価には、線条体が関わっていることが知られているため、この知見は線条体が関わる脳神経変性疾患の精神症状の緩和や治療に貢献できる可能性がある。(木谷俊介)

進捗状況	進展状況を記入(順調に進展や遅れている等)。その理由を簡潔に記入すること。
	<p>急性拘束ストレスモデル、脳梗塞モデルやウイルス感染パーキンソン病様モデルにおいて、各種脳炎症病態でのmPGES-1の重要性が分かりつつあり、脳病態治療に結びつく基礎データ蓄積が順調に進んでいるものとする。(松尾由理)</p> <p>Toll-like receptor 3のリガンドで、アストロサイトを処置した際にいくつかの細胞内シグナル伝達系が活性化されることを明らかにした。また、その中のシグナル伝達系の活性化によりアミロイドβ蛋白(Aβ)分解酵素の発現量が、低下することが確認でき、順調に実験結果が集積しているものとする。(山本直樹)</p> <p>拘束ストレス負荷したマウスでは、パーキンソン病誘発神経毒MPTPに対する感受性が高まり、MPTPによる線条体ドパミン神経の変性が促進されるが、この機序の一端を明らかにした。また、マウスの拘束負荷がストレス応答を誘導している可能性を見出し、実験計画に沿って概ね順調に進んでいる。(光本泰秀)</p> <p>パーキンソン病マウスモデルにおける「懲りなさ」を評価するための行動実験系を用い、その背景にある神経病理学的変化との関連について検討を進めている。また、苦味の経験と音楽の快-不快評価の関係について、詳細な検討を進めている。(木谷俊介)</p> <p>能登半島地震の影響によるPTSDに関して、発災直後から半年後までの身体的・精神的健康状態を調査した研究が見られたが、それ以降縦断的に同様の調査を実施した報告は見当たらなかった。発災11年後の輪島市民の精神的健康状態やその回復力、生活の活発性を調査することで災害による長期的な影響を明らかにすることを課題とし見出し、学内臨床教育・研究倫理審査申請書を2018年3月2日に提出した。(高橋純子)</p>
今後の推進方策等	今後の方策について記入。また、計画の変更、遂行上の課題があればその対策も記入すること
	<p>mPGES-1が共通の治療ターゲットとなりうるか、さらに炎症改善機序も含めて以下の点を検証する予定である。(松尾由理)</p> <ol style="list-style-type: none"> 急性拘束ストレスモデルにて脳内の炎症反応、うつ的行動などが、野生型マウスとmPGES-1欠損型マウスで異なるか、比較検討する。 poly I:Cによるウイルス感染パーキンソン病様モデルにおいて、mPGES-1の誘導細胞を同定し、誘導機序と役割を検討する。 ウイルス感染と細菌感染のモデルとして、培養ミクログリアをpoly I:Cとリポ多糖(LPS)で刺激し、mPGES-1の誘導と、これが神経細胞に及ぼす影響を検討する。 <p>アストロサイトにおいてpoly I:Cより活性化される細胞内シグナル伝達系の生理的役割やリガンドにより発現低下したネプリライシンが及ぼす影響について、以下の点について具体的に検討を進める。(山本直樹)</p> <ol style="list-style-type: none"> Toll-like receptor 3のリガンド(poly I:C)をアストロサイトに処置した際に活性化したMAP kinase、PI3 kinase、NFκBの細胞内シグナル伝達系に対して、神経保護作用があると考えられている麻酔薬を処置することによる影響を検討する。 アストロサイトにおけるpoly I:Cによるネプリライシンの発現量の低下が、Aβの分解にどのように影響を与えるかについて検討する。 Toll-like receptor 4のリガンド(LPS)を、アストロサイトに処置した際の影響を検討する。 <p>拘束ストレスを負荷したMPTP処置マウスは、ヒトパーキンソン病の新規動物モデルになり得ると考えられ、今後その詳細な性質や予防、治療効果の評価に適用させていく予定である。ヒトパーキンソン病の前駆症状に精神症状などの非運動症状が認められることを踏まえ、レム断眠ストレスや対面飼育ストレスのMPTP神経毒性に及ぼす影響についても検討予定である。(光本泰秀)</p> <p>パーキンソン病マウスモデルにおける「懲りなさ」の背景にある神経病理学的変化や線条体の役割について以下の検討を予定している。(木谷俊介)</p> <ol style="list-style-type: none"> 「懲りなさ」を指標とした行動実験系の確立に向け、行動評価系だけでなくモデルマウスの神経変性・脱落の状態にも着目し実験を進める。 既存の線条体の情報処理を基にした報酬系のコンピュータモデルを改良し、「懲りない」に対する線条体の働きについて検討する。 <p>輪島市門前地区の成人～高齢者を対象に以下の6つに対し、自記式質問紙調査を実施する。①対象者の背景 ②PTSD症状および生活不活発病に影響を与える因子、③TIPI-J(性格測定)、④改訂出来事インパクト尺度、⑤精神的回復力尺度、⑥生活不活発病チェックリスト。本件は、輪島市役所(健康福祉課)の協力を得ながら進める。(高橋純子、寺澤文子、服部託夢、松浪可織)</p>