

北 陸 大 学
学 長 殿

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(2018)	3,000,000		円			

研究実績の概要	2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30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炎症の役割や神経疾患におけるドーパミン神経細胞のストレス脆弱性について、いくつかの結果を得ることができた。また、被災経験者の心身に関わる実態調査も本格的に開始した。以下にその概要について記す。

炎症メディエーターのプロスタグランジンE₂ (PGE₂) に焦点を当て、誘導型合成酵素mPGES-1の役割について、各種脳病態・精神疾患モデルを用いて検討した。急性拘束ストレスにより、脳内でmPGES-1誘導とPGE₂産生が認められた。mPGES-1欠損型マウスではPGE₂産生が消失し、受容体欠損型マウスでは、サイトカイン発現や不安が弱い傾向であった。mPGES-1はパーキンソン病、ウイルス脳炎、脳梗塞、脳出血モデルでも誘導が認められ、炎症部位のPGE₂産生だけでなく、病態悪化にも寄与することが示されつつある。従って、各種脳炎症病態において、mPGES-1が共通の治療ターゲットとなることが期待される。(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、NFκB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。Toll-like receptor 4のリガンド (リポ多糖:LPS) のアストロサイトに与える影響について細胞内シグナル伝達系及びアルツハイマー病の発症に関与するタンパク質発現変化についても確認している。(山本直樹、松尾由理)

パーキンソン病 (PD) では、運動症状に先立って様々な前駆症状が発現することが知られている。その中にRapid eye movement (REM)睡眠障害があるが、このREM睡眠障害がドーパミン神経変性の危険因子になり得るとの仮説を立て実験を進めてきた。実験的にREM睡眠を奪うREM断眠ストレスを負荷したマウスではドーパミン神経毒MPTPに対する感受性が亢進していること、更にREM断眠ストレスにより誘発する自発運動量の増加は炭酸リチウムで抑制されるが、MPTP毒性に対する感受性増加は炭酸リチウムにより影響を受けなかった。一方、ストレス脆弱性PDマウスモデルを用いた神経保護療法を確立する目的で、その候補物質として栄養素のL-カルニチンや食物由来ペプチドのルビスコリン-6の作用点や薬効を検討し、前者にMPP⁺誘発ミトコンドリア酸化還元活性の低下を抑制する作用を確認し、後者ではストレス軽減効果による抗うつ作用を有することが確認できた。(光本泰秀)

恐怖条件づけされた動物を評価する新たな試験系を確立した。一般に実験用小動物を用いて恐怖条件づけを行う場合、恐怖反応を誘導するために電気刺激などの侵襲的な方法がとられていた。今回、非侵襲的な方法 (通路からの落下) を用い、恐怖条件づけされたモデル動物が確立できたことにより、痛みなどがもたらす影響を排除することが可能となった。本評価系は、神経疾患モデル動物における情動行動の評価や向精神薬の薬効評価に有用であると考えられた。(木谷俊介、光本泰秀)

本学の倫理審査会での本調査の承認を得た後、輪島市健康福祉課の協力を得ながら、輪島市門前町を中心に12年前の能登半島地震の被災者を対象に自記式質問紙調査を実施した。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を使用した。これら①~⑥の高齢者の心身のQOLおよびPTSDなどの精神的疾患の罹患状況について聞き取り調査及び、郵送による調査用紙の回収を終了した。結果、597名に調査用紙を配布し、309名より回答を得た (回収率51.8%)。(高橋純子)

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、脳梗塞、脳出血やウイルス脳炎モデルにおいて、mPGES-1の発現誘導が認められた。また、欠損型マウスや阻害薬を用いた検討で、mPGES-1の病態で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。パーキンソン病での役割については、今年度学術論文を投稿した。脳梗塞についても、現在投稿準備中である。(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、現在論文投稿に向け準備中である。(山本直樹、松尾由理)</p> <p>REM断眠ストレスや対面飼育ストレスを負荷したマウスでは、パーキンソン病(PD)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変性の悪化を示した。また、これらストレス脆弱性PDマウスモデルを応用した神経保護療法を検討するため、候補物質としてL-カルニチン、ルビスコリン-6及びフェルラ酸の神経保護効果に関する検討を進めている。(光本泰秀)</p> <p>新たに確立した恐怖条件づけ評価系を応用し、MPTP処置PDマウスモデルにおける情動行動の異常に関し検討を進めている。(木谷俊介、光本泰秀)</p> <p>輪島市健康福祉課の協力を得ながら、輪島市門前町を中心に12年前の能登半島地震の被災者を対象に自記式質問紙調査を実施した。高齢者の心身のQOLおよびPTSDなどの精神的疾患の罹患状況について聞き取り調査及び、郵送による調査用紙の回収を終了した。(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、炎症改善機序も含めて以下の点を検証する。(松尾由理)</p> <ol style="list-style-type: none"> 急性拘束ストレスモデルにてグリア細胞の活性化やサイトカイン産生、うつや不安行動などが、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によるウイルス脳炎モデルにおいて、mPGES-1の誘導細胞を同定し、グリア細胞活性化や黒質ドパミン神経変性、行動障害への役割を、mPGES-1欠損型マウスを用いて検討する。 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LPSで刺激し、mPGES-1の誘導機序を明らかにし、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LPS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同リガンドにより発現変化するタンパク質について、以下の点について具体的に検討を進める。(山本直樹、松尾由理)</p> <ol style="list-style-type: none"> Toll-like receptor 4のリガンド(LPS)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LPS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 3のリガンド(poly I:C)及びLPS処理したアストロサイトの培養上清が初代培養神経細胞に与える影響を検討する。 <p>拘束ストレス、REM断眠ストレス及び対面飼育ストレスを負荷したMPTP処置マウスは、ヒト孤発性パーキンソン病(PD)の新規動物モデルになり得ると考えられ、今後それらを応用し神経保護療法に有用な候補物質の予防や治療効果の検討を進める。神経保護療法に適用される候補物質として、L-カルニチン、ルビスコリン-6及びフェルラ酸を対象とし、それらの神経保護効果の評価と並行して情動行動を指標とした抗ストレス効果についても検討する。(光本泰秀)</p> <p>新たに確立した恐怖条件づけ評価系を応用し、MPTP処置マウスモデルにおける向精神薬に対する感受性やその作用機序について検討する。(木谷俊介、光本泰秀)</p> <p>最終年度は、得られたデータの分析を進め、被災後12年経過した高齢者の心身の特徴を把握し、高齢者の災害対策やQOLの維持向上に向けた方策を検討する。本調査結果を輪島市健康推進課職員とともに調査対象となる高齢者へのフィードバック及び論文作成、学会発表へとつなげていく。(高橋純子、寺澤文子、服部託夢、松浪可織)</p>

- 【論文】** Insulin-signaling Pathway Regulates the Degradation of Amyloid β -protein via Astrocytes.
Yamamoto N, Ishikuro R, Tanida M, Suzuki K, Ikeda-Matsuo Y, Sobue K.
Neuroscience 385: 227-236 (2018).
 Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease.
Ikeda-Matsuo Y, Miyata H, Mizoguchi T, Ohama E, Naito Y, Uematsu S, Akira S, Sasaki Y, Tanabe M. *Neurobiol Dis.* 124: 81-92 (2019).
 Acute restraint stress augments 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity via increased toxin uptake into the brain in C57BL/6 mice.
Mitsumoto Y, Mori A. *Neurosci Bull* 34: 849-853 (2018).
 Rubiscolin-6, a δ -opioid peptide from spinach Rubisco, exerts antidepressant-like effect in restraint-stressed mice.
Mitsumoto Y, Sato R, Tagawa N, Kato I. *J Nutr Sci Vitaminol* 65:202-204 (2019).
- 【学会】** mPGES-1 inhibitor ameliorates ischemic brain injury by suppression of neuronal/microglial PGE₂ production and inflammation.
Yuri Ikeda-Matsuo, Ayako Ouchi, Mika Shikuri, Yasuhito Naito, Takashi Iwai, Syun Watanabe, Misa Oyama, Per-Johan Jakobsson, Mitsuo Tanabe. WCP2018 国際薬理学会/第91回日本薬理学会 京都 7.1-6, 2018
 The Role of Prostaglandin E₂ in dopaminergic neurodegeneration of Parkinson's disease
Yuri Ikeda-Matsuo. Nonvascular and Neurodegenerative Diseases (NVND)2018 成田 10.15-17, 2018
 ドパミン神経でのPGE₂合成酵素誘導はパーキンソン病での神経変性に寄与する
松尾由理、宮田元、溝口智子、内藤康仁、植松智、審良静男、佐々木泰治、田辺光男。第92回日本薬理学会年会 大阪 3.14-16, 2019
 mPGES-1阻害薬による神経・ミクログリアのPGE₂産生抑制を介した脳梗塞障害の改善
松尾由理、大内彩子、宿利美香、内藤康仁、岩井孝志、渡辺俊、尾山実砂、Jakobsson Per-Johan、田辺光男。日本薬学会第139年会 幕張 3.20-23, 2019
 レプチンは初代培養アストロサイトのネプリライシンとインスリン分解酵素発現を調節する
山本直樹、谷田守、鈴木健二、祖父江和哉。第61回日本神経化学学会大会 合同年会 神戸 9.6-8, 2018
 PKAおよびPKC経路とアストロサイトのネプリライシンとインスリン分解酵素発現検討
山本直樹、祖父江和哉。第37回日本認知症学会学術集会 札幌 10.12-14, 2018
 MPTP処置マウスにおけるL-カルニチンのドパミン神経保護効果
 高多瞭治、永井結奈、神田尚香、光本泰秀。第21回日本補完代替医療学会学術集会 武蔵野 11.10-11, 2018
 急性拘束ストレス負荷マウスにおけるRubiscolin-6の抗うつ効果
 佐藤玲菜、多河典子、加藤郁夫、光本泰秀。日本薬学会北陸支部第130回例会 富山 11.18, 2018
 REM断眠ストレス負荷マウスにおける低用量MPTPのドパミン神経毒性
 永井結奈、高多瞭治、森厚詞、光本泰秀。日本薬学会北陸支部第130回例会 富山 11.16, 2018
- 【講演】** 超高齢化社会で増え続ける脳の病気～ 脳内炎症がカギとなる!? ～
松尾由理。北陸大学公開市民講座－脳とこころの健康を目指して－ 金沢 11.17, 2018
 「災害時の対応」～その時あなたはどのようにするの?～
高橋純子。北陸大学公開市民講座－脳とこころの健康を目指して－ 金沢 11.17, 2018
 パーキンソン病について学ぶ－薬でどこまで治るの? 予防できないの?－
光本泰秀。北陸大学公開市民講座－脳とこころの健康を目指して－ 金沢 11.17, 2018
- 【特許】** 恐怖条件づけされたモデル動物, その製造方法および製造装置
木谷俊介、室山明子、光本泰秀、高野裕治。特願2018-188802, 出願日 10.14, 2018