

2019年度 北陸大学特別研究助成金【 学部連携 】 成果報告書

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	9,000,000	円	

研究成果の概要 研究成果について、研究の背景、研究の目的および方法を踏まえて、簡潔に記入すること

本研究課題は、3つの研究グループによって基礎・臨床の両面から進められてきた。各グループの研究成果について、その概要を記述する。

【神経科学研究グループ】代表者（分担者）：松尾由理（山本直樹）

脳卒中や神経変性疾患、また、ストレス社会により生じる精神疾患に対する新規治療薬の開発のためには、病態悪化機序を明らかにし、新たな治療ターゲットを見出す必要がある。そこで主に以下の2つの検討を行った。

①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、その誘導型合成酵素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。その結果、mPGES-1は6-OHDA投与パーキンソン病モデル、poly I:C投与ウィルス脳炎モデル、一過性中大脳動脈閉塞（脳梗塞）モデル、コラゲナーゼ投与脳出血モデル、さらには拘束ストレスモデルにおいても、脳病態部位にて発現誘導が認められた。mPGES-1欠損型マウスを用いた解析より、mPGES-1は病態部位のPGE₂産生だけでなく、炎症を促進して病態悪化にも寄与することが示された。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。

②初代培養神経膠細胞において起炎物質であるpoly I:Cは、MAP kinaseを活性化し、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）の発現量を低下させた。LPSによっても、同様の効果が認められた。さらに、LPSと麻酔薬を併用した結果、脳由来神経栄養因子の発現増加が認められ、in vivoにおいても一部同様の結果が得られた。従って、炎症反応はAβ分解を抑制することで病態悪化を起こすことが示唆された。また、麻酔薬が脳炎症時に神経保護的に働くことが期待される。

【実験神経学研究グループ】代表者（分担者）：光本泰秀（木谷俊介）

パーキンソン病の発症に関わる生活環境因子として、精神心理的ストレスの関与が疑われている。そこでパーキンソン病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、同疾患マウスモデルで検討を行った。その結果、拘束ストレスを負荷したマウスにおいて、ドパミン神経毒MPTPに対する感受性が増大することを明らかにした。また、この原因の一部に拘束ストレスによる血液脳関門の障害が関与する可能性を示した。更に、パーキンソン病では運動症状に先立って様々な前駆症状が発現する。その中でRapid eye movement (REM)睡眠障害や精神疾患が、ド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。REM睡眠を奪うREM断眠ストレスを負荷したマウスでは、MPTPに対する感受性が増大していることを明らかにした。また、不安行動を誘発する対面飼育ストレスを負荷したマウスにおいてもMPTPに対する感受性が増大することを示した。

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が、今回確立した試験系では、非侵襲的な方法を用いているため、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。

【尺度開発・臨床調査研究グループ】代表者（分担者）：高橋純子（寺澤文子、服部託夢）

災害の長期的な影響を明らかにするため、能登半島地震から12年経過した輪島市の高齢者を対象に、改訂出来事インパクト尺度（Impact of Event Scale-Revised :IES-R）、日本語版 Ten Item Personality Inventory（TIPI-J）、精神的回復力尺度（Adolescent Resilience Scale : ARS）、生活不活発病チェックリストを用いて、精神的健康状態や生活機能について調査した。その結果、①同居家族がいない高齢者は、同居家族がいる高齢者に比べてIES-R合計得点およびすべての構成下位尺度で有意に高値を示した。また、不活発でない対象者においても、同居家族がいない場合は、IES-R合計得点および構成下位尺度の「回避症状」、「過覚醒症状」が有意に高い値を示した。②IES-Rにおいて24点以下であり、勤勉性が高い性格傾向の対象者で相談ごとができる相手がいない場合は、PTSDなどの精神症状を発症するリスクがある。③発災当時、全壊や大規模半壊など大きく住居の損壊を受けた高齢者は、IES-R合計得点および下位尺度項目の「侵入症状」が有意に高値を示した。また、仮設住宅への入居の経験のある高齢者は、IES-R合計得点および下位尺度項目の「侵入症状」が有意に高値を示した。④生活不活発病とIES-Rとの間に相関関係があり、精神症状と、日常生活動作・行動の縮小は互いに影響することが示唆された。

研究成果

①研究成果の学術的意義および社会的意義、②研究成果の展開および社会への還元について記入すること

①研究成果の学術的意義および社会的意義

近年、脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、さらにはうつ病や統合失調症などの精神疾患においても、脳内で炎症反応が生じること、そしてこれが病態悪化に関与することが報告され、多くの注目を集めている。様々な炎症物質が治療薬ターゲットの候補となり得るが、本研究より、誘導型PGE₂合成酵素であるmPGES-1が各種脳疾患の共通のターゲットになる可能性が示唆された。mPGES-1は誘導型の酵素であり、正常時は発現しておらず、病態部位において病態特異的に誘導するため、その阻害薬は副作用が少ないと予想される。また、発症後に誘導されるため、病態発症後の投与でも有効であると予想される。我々は、mPGES-1の脳炎症における役割を世界に先駆けて発信し続けており、今回、難治性の各種脳疾患共通のターゲットを提唱することが出来たことは、今後の治療に貢献できるものと期待している。また、炎症反応がアミロイドβ代謝を抑制してアルツハイマー病を悪化させることも示され、炎症反応をターゲットとする重要性がさらに示された。一方、細菌感染に伴う脳炎に対して、麻酔薬投与により神経栄養因子の発現が増加することが明らかになり、脳炎による神経細胞死を麻酔薬が抑制できる可能性が示唆された。脳への外科的手術の際に、脳炎予防の観点から手術中に積極的な使用を勧めることができるかもしれない。

これまで、ドパミン神経に対して保護効果が期待できる数多くの物質（合成化合物や天然物）が、パーキンソン病動物モデルを用いてその効果が検証されてきた。その中でパーキンソン病患者を対象に臨床試験での評価に進んだ物質でも、神経保護効果を反映した病勢進行の抑制や遅延効果が認められたものは皆無である。本研究で確立した新たなパーキンソン病動物モデル（ストレス脆弱性パーキンソン病マウスモデル）をドパミン神経保護物質の探索に応用することで、既存の動物モデルでは見出すことのできなかつた神経保護物質の発見が期待でき、パーキンソン病の発症予防や病勢進行の抑制に向けた新たな創薬コンセプトが提供できたと考えている。

わが国の疫学調査では、日本人におけるPTSDの12ヶ月有病率は0.7%、生涯有病率は1.3%と報告されている。自然災害後のPTSDに関する縦断的研究は少なく、6ヶ月や1年の経過を追うものが多い。平成28年度の輪島市の人口集計表によると、65歳以上の人口は42.9%を超え、高齢化が加速している。また、平成29年度の石川県過疎対策において、輪島市は過疎地域市町に指定されている。生活・経済環境、身体の状態、家族関係、近隣関係、住居環境といった社会的要因が心理的ストレス反応に強く関連しており、PTSDの発症のリスクであるとする報告からも、とくに過疎地域の高齢者に対する被災後の心身の実態を把握し、心身に影響が残存している場合は、適切なケアの介入が必要である。

現在訴えている心身の状態と、過去の被災体験との関連を調査することは、今後の発災時の発症予防や回復支援および、限られた地域ネットワークにおける行政や自治体、医療機関などの役割や介入方法を検討する基礎資料になり得るものと期待できる。

②研究成果の発展および展開（外部研究資金獲得への取組を踏まえて記載すること）

mPGES-1阻害薬の治療効果について、脳梗塞モデルでの検証を行い、有効であるという結果を得ている（投稿準備中）。その他の病態モデルにおいても、阻害薬の効果を確認することで、各種脳疾患の共通ターゲットとしての可能性を実証していく。特に、癲癇は罹患者も多いため、癲癇モデル、小児熱性痙攣モデルにおいてmPGES-1の役割を検討する（2019年～2021年度 科学研究費 基盤研究C 課題番号19K07129：松尾由理）。また、LPSによる脳炎マウスモデルにおいて、麻酔薬が神経細胞死を抑制する可能性について検討する。これにより、今回用いた麻酔薬が脳炎に対する神経保護薬として開発できると考える。さらに、これまでの脳炎症の知識と技術を応用し、令和2(2020)年度学術変革領域研究(A)『脳と水のメゾダイナミクス』（領域代表者：慶應義塾大学先導研究センター長 安井正人）の計画班「感覚・運動機能における水動態の生理的意義」（班代表：慈恵医科大学 加藤総夫）の分担研究者として、脳炎症と脳内水動態について研究申請中である（整理番号：32651-A42KG-A01-0001 松尾由理）。

神経変性疾患であるパーキンソン病の発症や病勢の進行に精神的ストレスや睡眠障害が関与している可能性を、動物モデルを用いて示せたことは、今後この疾患に対する予防薬や進行抑制を目的とした治療薬の創製に重要なヒントを提供できたと考えている。しかしながら、創薬を目的に当該モデルにより化合物の探索を進めることは、多大な労力を要するうえ、神経変性疾患における進行抑制効果の臨床評価には多くの困難を伴うことが知られている。そこで日常生活においてヒトが摂取できるような天然物や栄養素に着目し、栄養疫学のアプローチによりそれらと本疾患の発症や病勢の進行との関連を明らかにすることによって候補物質を選別し、ここで確立した新規パーキンソン病モデルで効果を検証できればPDの発症予防や進行抑制を目的とした新たな栄養療法の確立に発展できると考えている。

本調査において、輪島市の高齢・過疎化の現状を再認識することとなった。高齢者の健康維持、自立した生活を支援する必要がある、共助の必要性や自治体の継続支援の必要性が明らかとなった。平成28年度における輪島市の死亡原因疾患の第1位は悪性新生物151人(27.0%)、第2位は心疾患(高血圧を除く)80人(14.3%)、第3位は脳血管疾患62名(11.1%)であり、救急搬送が必要な脳・循環器関連の疾患で死亡する者が多い（輪島市健康推進課資料、2016）。そのような状況下において、急病者を受け入れる医療機関は、輪島市の全域が一つの救急搬送圏域になっており、救急指定病院は1施設のみである。過疎化・高齢化が進む中、近隣や若い人の共助には限りがあることから、平時から市民による異常の早期発見と早期の対処により救命率の向上を図ることが必要であり、療養期間の短期化による医療費の削減を目指す必要がある。現在、輪島市、輪島商工会議所、輪島市消防署、ヤマハ発動機、フクダ電子と共同し、2020年度から3年間「次世代交通システムWA-MOを利用した救命モデルの検証」をテーマとして科研費の獲得により（課題番号：20K19257,2020年度若手研究）、さらなる研究活動を継続している。

【論文発表】

2017年

Epigallocatechin gallate induces extracellular degradation of amyloid β -protein by increasing neprilysin secretion from astrocytes through

activation of ERK and PI3K pathways. 【査読有り】

Yamamoto N, Shibata M, Ishikuro R, Tanida M, Taniguchi Y, **Ikeda-Matsuo Y**, Sobue K. *Neuroscience* 362: 70-78 (2017).

2018年

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. 【査読有り】

Mitsumoto Y, Mori A. *Neurosci Bull* 34: 849-853 (2018).

Insulin-signaling Pathway Regulates the Degradation of Amyloid β -protein via Astrocytes. 【査読有り】

Yamamoto N, Ishikuro R, Tanida M, Suzuki K, **Ikeda-Matsuo Y**, Sobue K. *Neuroscience* 385: 227-236 (2018).

2019年

Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. 【査読有り】

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).

Rubiscolin-6, a δ -opioid peptide from spinach Rubisco, exerts antidepressant-like effect in restraint-stressed mice. 【査読有り】

Mitsumoto Y, Sato R, Tagawa N, Kato I. *J Nutr Sci Vitaminol* 65: 202-204 (2019).

Psychosocial stress enhances susceptibility to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in C57BL/6N mice. 【査読有り】

Mitsumoto Y, Takamori S, Kishida K. *Biomed Res* 40: 251-255 (2019).

2020年

REM sleep deprivation enhances vulnerability of striatal dopaminergic neurons to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity in mice. 【査読有り】

Mitsumoto Y, Nagai Y, Takata R, Mori A. *Psychogeriatrics* 20: 129-130 (2020).

能登半島地震12年経過後の恒例被災者の精神的健康状態と生活機能に関する実態調査. 【査読有り】

高橋純子, **服部託夢**. 日本健康医学会雑誌 29巻2号:頁179-191 (2020)

【学会発表】

2017年

パーキンソン病モデルでの炎症反応におけるEP3受容体の役割【ポスター発表】

花田美憂、佐々木萌、内藤康仁、渡辺俊、岩井孝志、田辺光男、**松尾由理**. 第40回日本神経科学会 千葉 7.20-23, 脳炎症モデル動物での神経障害における膜結合型PGE₂合成酵素-1の役割(教育講演) 【口頭発表】

松尾由理. 第160回日本獣医学会学術集会 鹿児島 9.13-15, 2017

パーキンソン病での神経脱落・機能障害における膜結合型PGE合成酵素-PGE₂-EP3受容体シグナルの役割【口頭発表】

松尾由理. 第39回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 金沢 10.26-27, 2017

インスリンによる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の発現調節の検討【ポスター発表】

山本直樹, 谷田守, 石黒凌, 祖父江和哉. 第36回日本認知症学会学術集会 金沢 11.24-26, 2017

Acute restraint stress負荷マウスにおける低用量MPTPに対する線条体ドパミン神経の脆弱性【口頭発表】

佐藤舞由子, 森 厚詞, **光本泰秀**. 日本薬学会北陸支部第129回例会 金沢 11.26, 2017

2018年

音楽の快-不快評価における苦味の影響【ポスター発表】

佐渡亮介, **木谷俊介**. 日本音響学会2018年春季研究発表会 埼玉 3.13-15, 2018

mPGES-1阻害薬のマウス脳梗塞障害改善機序【口頭発表】

宿利美香, 大内彩子, 内藤康仁, 岩井孝志, 渡辺俊, 尾山実砂, 植松智, 審良静男, Jakobsson Per-Johan, 田辺光男

松尾由理.

日本薬学会第138年会 金沢 3.26-28, 2018

培養アストロサイト発現ネプリライシンとインスリン分解酵素のインスリンによる発現調節の検討【ポスター発表】

山本直樹, 谷田守, 石黒凌, 祖父江和哉. 日本薬学会第138回年会 金沢 3.25-28, 2018

インスリンによる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の発現調節の検討【ポスター発表】

山本直樹, 谷田守, 石黒凌, 祖父江和哉. 第36回日本認知症学会学術集会 金沢 11.24-26, 2017

mPGES-1 inhibitor ameliorates ischemic brain injury by suppression of neuronal/microglial PGE₂ production and inflammation 【ポスター発表】

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 【口頭発表】

Yuri Ikeda-Matsuo. Nonvascular and Neurodegenerative Diseases (NVND)2018 成田 10.15-17, 2018

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【ポスター発表】

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【ポスター発表】

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

主な発表論文等

2018年

MPTP処置マウスにおけるL-カルニチンのドーパミン神経保護効果【口頭発表】

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【口頭発表】

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のドーパミン神経毒性【口頭発表】

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 11.18, 2018

2019年

ドーパミン神経での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【口頭発表】

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【口頭発表】

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

Involvement of prostaglandin E2 EP3 receptors in kainic acid-induced acute seizures and febrile seizures【ポスター発表】

Yuri Ikeda-Matsuo, Ryouma Yamamoto, Shino Nakamura, Yukie Hirano, Hiroto Ishikawa, Yuji Kubo, Syuh Narumiya, Mitsuo Tanabe.

Neuro2019 第62回日本神経化学学会大会 新潟 7.27, 2019

アストロサイト発現ネプリライシンはpoly I:Cによって発現低下がもたらされる【ポスター発表】

山本直樹、徳門巧也、大淵絢子、谷田守、**松尾由理**、祖父江和哉. 第38回日本認知症学会学術集会 東京 11.7-9,

対面飼育ストレス負荷マウスにおけるMPTPドーパミン神経毒性【口頭発表】

高森採歌、岸田かりん、**光本泰秀**. 日本薬学会北陸支部第131回例会 金沢 11.17, 2019

MPTP処置マウスにおけるフェルラ酸の線条体ドーパミン神経保護効果【口頭発表】

谷口正晃、渡辺(岡部)未央、加登康洋、**光本泰秀**. 日本薬学会北陸支部第131回例会 金沢 11.17, 2019

コラゲナーゼ投与マウス脳出血モデルでの脳炎症・行動障害における膜結合型PGE₂合成酵素の役割【口頭発表】

宮原伸卓、與澤智佳、川野早紀、水口愛香、植松智、審良静男、田辺光男、高橋達雄、**松尾由理**.

日本薬学会北陸支部第131回例会 金沢 11.17, 2019

マウス脳由来ミクログリア細胞におけるヘモグロビン誘導膜結合型PGE₂合成酵素の役割【口頭発表】

川端悠太、柚木紀香、加治美乃里、植松智、審良静男、田辺光男、高橋達雄、**松尾由理**.

日本薬学会北陸支部第131回例会 金沢 11.17, 2019

Microglial induction of microsomal prostaglandin E synthase-1 contributes to dopaminergic neuronal death in the mouse MPTP model of Parkinson's disease【口頭発表】 **松尾由理**. 第24回グリア研究会 東京 11.30, 2019

2020年

Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease【口頭発表】

Yuri Ikeda-Matsuo, Hajime Miyata, Tomoko Mizoguchi, Naito Yasuhito, Satoshi Uematsu, Shizuo Akira, Yasuharu Sasaki, Mitsuo Tanabe. New Frontier in Neuroscience 2020 金沢 1.9, 2020

Microglial microsomal prostaglandin E synthase-1 contributes to neuronal death and neurological deficits after intracerebral hemorrhage【ポスター発表】

Yuta Kawabata, Nobutaka Miyahara, Chika Yozawa, Saki Kawano, Aika Mizuguchi, Satoshi Uematsu, Shizuo Akira, Mitsuo Tanabe,

Yuri Ikeda-Matsuo. New Frontier in Neuroscience 2020 金沢 1.9, 2020

プロスタグランジンE合成酵素-1の誘導はマウス脳出血モデルにおける神経炎症と神経学的運動障害に寄与する【誌上発表】

松尾由理、宮原伸卓、與澤智佳、川野早紀、水口愛香、内藤康仁、植松智、審良静男、田辺光男.

第93回日本薬理学会年会 横浜 3.16-18, 2020

アストロサイト発現ネプリライシンはpoly I:Cによる発現低下によってアミロイドβ蛋白の分解を抑制する【誌上発表】

山本直樹、徳門巧也、大淵絢子、谷田守、**松尾由理**、祖父江和哉. 日本薬学会第140年会 京都 3.25-28, 2020

マウスにおける落下による不安行動の評価に関する検討【ポスター発表】

木谷俊介、請園正敏、高野裕治、**光本泰秀**. NPBPPP2020合同年会/第50回日本精神神経薬理学会 仙台 8.21-23, 2020

【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

【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