

様式 2-4-1

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
グループ共同研究実施報告書

〔研究分野： 3〕

1. グループ共同研究代表者

所 属 新潟大学脳研究所
職 名 教授
氏 名 那波 宏之

2. 研究課題名

(和文) 精神分裂病モデルとしてのノックアウトマウスの検索と解析

(英文) Screening and Analyses of Knockout Mice As A Schizophrenic Model

3. 日本側グループ組織(代表者及び分担者の所属・職・氏名)

<代表> 新潟大学・脳研究所・分子神経生物学分野・
教授・那波 宏之(なわ ひろゆき)

<分担> 新潟大学・脳研究所・分子神経生物学分野・
助手・水野 誠(みずのまこと)

<分担> 新潟大学・大学院医歯学総合研究科・
研究員・外山 英和(そとやまひでかず)

<分担> 新潟大学・大学院医歯学総合研究科・
大学院生・任海 学(とうみ まなぶ)

4. 米国側グループ組織(代表者及び分担者の所属・職・氏名)

<代表> カリフォルニア大学ロサンゼルス校
神経生物学科・教授・シルバ、アルシノ

<分担> カリフォルニア大学ロサンゼルス校
心理学科・助教授・ジェンチ、デビッド

5. 研究期間 平成13年 4月 1日～平成15年 4月 2日

6. 研究の概要, 成果及び意義(1000字)

申請者がアメリカ在職時につちかった研究協力実績をもとに、双方が所持する学習行動異常を呈する各種遺伝子改変マウスを行動解析、分子病理解析にかけ、統合失調症(精神分裂病)モデル動物としての有用性の評価をおこなう日米共同研究を

計画して以下のように実施した。

統合失調症の病態の複雑さやヒト疾患の定義を動物へ応用する事の困難さのため、まだ適切な動物モデルは確立されていない。そこで我々は、これら遺伝子改変マウスの音刺激驚愕反応を中心に測定評価した。なかでも知覚フィルター機能を反映するとされ、患者においても異常が報告されているプレパルスインヒビション； prepulse inhibition (PPI)と、統合失調症において低下するとされる慣れ (Habituation) や驚愕反応の強度を指標として使った。初年度においては UCLA, シルバ博士が保有する Nf1・nNOS・B-raf・Kras・CAMK(II)305D・CAMK(II)305VA・Fragile X のミュータントマウスを現地に於て使用アッセイした。体重を合わせた 2? 3 ヶ月齢のそれぞれのジェノタイプ間 (+/+・ +/-・ -/-) で比較した。音刺激驚愕反応は、SR-LabSystem を用いて測定した。結果 Nf1 のノックアウトマウスで PPI に有意な低下がみられた。その他のノックアウトマウスでは有意な差はみられなかった。B-raf ノックアウトマウスでは、PPI に有意な変化を示さなかったが、驚愕反応の増大がみられた。次年度は、栄養因子や成長因子関連の遺伝子ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを中心に解析した。EGF や HB - EGF 遺伝子のトランスジェニックマウスでは、PPI の低下傾向が見られ、逆に BDNF のトランスジェニックマウスでは逆に PPI の上昇傾向が見られた。最終年度では、ジェンチ博士にも参加ねがい、視覚認知行動についても解析することが出来た。

Nf1 は、神経栄養因子 EGF や BDNF の細胞内シグナル伝達に關与する遺伝子である。これらいずれの分子も抑制性伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) の発達や機能調整に關わっている分子であることは興味深い。GABA 含有の抑制性神経は直接的な情報伝達だけでなく、神経回路の興奮を調節する事によって、中枢神経回路における精密な情報処理を行っている。今回の結果により、GABA の産生や機能修飾の異常は、PPI の低下にみられる知覚フィルター機能の異常を引き起こすことを示している。従って、統合失調症の発症もしくは病態に、GABA による抑制性回路が深く關わっている事が示唆された。

7. その他 (実施上の問題点, 特記事項等)

本共同研究実施期間中に不幸にも、9・11の事件などもあり、サンプルの海外移送や研究渡航にも支障を来たしたことは、残念であった。しかし、今後も引き続き、日米科学技術協力事業「脳研究」の共同研究の実績を生かして、先方とよりいっそう研究交流を図る所存である。

Form 2-4-2

Japan-US Brain Research Cooperation Program

Group Joint Study Report

[field: 3]

1. The Representative of Group Joint Study:

Hiroyuki Nawa, Professor, Brain Research Institute, Niigata University

2. Project Title:

Screening and Analyses of Knockout Mice As A Schizophrenic Model

3. Japanese Investigator's Name, Title, Affiliation and Phone Number:

Chief; Hiroyuki Nawa, Professor, Brain Research Institute, Niigata University

Tel; +81-25-227-0613

Collaborator; Makoto Mizuno, Research Assistant, Brain Research Institute,
Niigata University Tel; +81-25-227-0615

Collaborator; Hidekazu Sotoyama, Research Fellow, Grad. School of Medicine,
Niigata University Tel; +81-25-227-0614

Collaborator; Manabu Tomi, Graduate student, Doctor's Course of Medical
Faculty, Tel; +81-25-227-0614

4. U.S. Investigator's Name, Title, and Affiliation:

Chief; Prof. Alcino. J. Silva, Department of Neurobiology

University of California Los Angeles, Los Angeles, California 90095 USA

Collaborator; Assit Prof. J. David Jentsch, Department of Psychology

University of California Los Angeles, Los Angeles, California 90095 USA

5. The Term of Research: From 2001, April, 1 To 2003, April, 2. (3 Years)

6. Abstract, Result and Significance of Research(300 Words):

Based on the established collaboration between Dr. Silva and us, we planed to characterize various lines of the knockout and transgenic mice whose neural genes were genetically manipulated and to examine their potential use as a model animal for schizophrenia. In particular, the mice that show deficits in learning or brain development were selected and subjected to behavioral analyses for cognitive performance. Among the mouse lines examined, the mice whose neurotrophic genes

were manipulated displayed marked abnormality in prepulse inhibition of startle. These genes are all implicated in development or regulation of GABAergic neurons. These analyses will hint at our understanding of human schizophrenia and may provide an animal model useful for its drug development.

7. The Others (Practical Issues, Special Mention Matters):

Based on the established collaboration through the period, we would like to expand the project and stimulate each other.