

発達障害研究所公開セミナー2018  
神経伝達の異常と精神神経疾患

抄録集

発達障害研究所公開セミナー2018  
神経伝達の異常と精神神経疾患

プログラム

日 時：平成30年12月21日（金）午後1時～5時10分

会 場：愛知県心身障害者コロニー 総合管理事務所1階 講堂

13:00 開会挨拶 （所長：中山敦雄）

13:05 深田斉秀（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・発生障害学部）  
「Hdac6 遺伝子欠損マウスで見られたドーパミン神経伝達異常と行動異常について」

司会：榎戸 靖（病理学部）

13:50 山田真希子（放射線医学総合研究所 脳とこころの研究チーム）

「脳イメージングを用いた精神症状と認知機能の理解」

司会：浅井真人（周生期学部）

14:50 休 憩

15:05 田中光一（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学）

「精神疾患のグルタミン酸仮説」

司会：永田浩一（副所長・神経制御学部）

16:05 尾崎紀夫（名古屋大学 精神医学・親と子どもの心療学分野）

「精神疾患 iPS 細胞由来ドーパミンニューロンを用いた病態解明と治療薬開発」

司会：中山敦雄（所長・発生障害学部）

17:05 閉会挨拶 （副所長：永田浩一）

## Hdac6 遺伝子欠損マウスで見られたドーパミン神経伝達異常と行動異常について

深田 斉秀 (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 発生障害学部)

Hdac6 (Histone deacetylase 6) は、細胞質に局在する脱アセチル化酵素で、特に神経系と精巣に強く発現している。その名前とは異なり、核にあるヒストンは基質とはならず、細胞質にあるアセチル化  $\alpha$ -tubulin が主要な基質分子である。私たちは、Hdac6 遺伝子欠損マウス (KO マウス) の解析により、①KO マウスの脳では、 $\alpha$ -tubulin 以外にも複数のタンパク質のアセチル化が亢進していること、②情動に関連する行動異常を示すこと、③一部の行動異常は、野生型マウスへの Hdac6 阻害剤投与によって再現できること、をこれまでに明らかにしてきた。これらは、神経系の機能に、タンパク質の可逆的なアセチル化修飾が関与することを強く示唆している。

本セミナーでは、Hdac6KO マウスが示すドーパミン神経系の異常について紹介する。KO マウスは、オープンフィールド試験で有意な活動量の亢進を示すが、試験を連日繰り返すことにより、野生型との活動量の差は減少していき、4日目には消失した。つまり、KO マウスは新しい環境に対して過剰に応答すると考えられる。このような新奇性に対する応答には、ドーパミン神経系が関与することが知られている。実際に、Hdac6 は、黒質のドーパミン神経細胞や、ドーパミン神経細胞の投射先である線条体、側坐核の中型有棘神経細胞にも発現しており、KO マウスの線条体では複数の分子のアセチル化の亢進が観察された。そこで、Hdac6 欠損がドーパミン神経系に与える影響を調べるために、さまざまな薬剤 (覚醒剤、ドーパミン受容体アゴニスト等) に対する KO マウスの応答を検討した。マウスへ覚醒剤を投与すると、ドーパミン分泌が過剰となり、その結果活動量が劇的に増大するが、KO マウスでは、その効果が野生型よりも長時間持続した。また、KO マウスでは、ドーパミン D2 受容体アゴニストに対する応答が野生型と有意に異なること、ポストシナプス側のドーパミン受容体の応答に異常があること、が判明した。以上の結果から、Hdac6 欠損とそれによって引き起こされる神経細胞におけるアセチル化調節異常は、D2 受容体の働きに何らかの影響を及ぼすと考えられる。現在、神経細胞における Hdac6 欠損やアセチル化調節異常が、ドーパミン D2 受容体下流のシグナル伝達に与える影響を検討しており、その結果についても報告したい。

### 略歴

2002 : 総合研究大学院大学生命科学研究科 博士課程修了 (理学博士)  
2002 : 自然科学研究機構基礎生物学研究所 非常勤研究員  
2004 : 自然科学研究機構基礎生物学研究所 CREST 研究員  
2007 : 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 リサーチレジデント  
2008 : 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 研究員  
2017 : 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 主任研究員

## 脳イメージングを用いた精神症状と認知機能の理解

山田真希子

(国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部 脳とこころの研究チーム)

私たちの思考は、偏ったものの見方や思い込みなど「認知バイアス（偏り）」が生じやすいことが知られています。特に、自分自身に対しては、概して自分に都合の良い解釈を行う傾向があり、「ポジティブ錯覚」と呼ばれる認知バイアスを持ちます。ポジティブ錯覚は未来への希望につながることから、こころの健康に重要な役割を果たすと考えられています。一方、うつ病患者は自分について現実的、あるいは、否定的な捉え方をすることが知られています。本講演では、うつ病の中核症状である抑うつ気分を背景にした「絶望感」と認知バイアスとの関連についての研究中心を紹介します。血流の変化を指標として脳の活動領域を調べる機能的脳画像（functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI）と神経伝達物質の動態を指標とする陽電子放射断層撮影装置（Positron Emission Tomography : PET）を用いて、ポジティブ錯覚が脳内で生じる仕組みについて解説し、認知バイアス評価と脳イメージング技術を組み合わせた指標により、主観的な「絶望感」が客観的に評価しうる可能性を議論します。

略歴：

- 2006：京都大学大学院 人間・環境学研究科修了（学位取得）  
京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座 学振特別研究員 PD  
シカゴ大学 社会神経科学研究室 客員研究員
- 2009：放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター  
分子神経イメージング研究プログラム 脳病態チーム・博士研究員
- 2010：同・研究員  
科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業さきがけ  
（脳情報の解読と制御領域）研究 代表者
- 2013：同・サブリーダー
- 2016：量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所  
脳機能イメージング研究部 脳とこころの研究チーム チームリーダー

## 精神疾患のグルタミン酸仮説

田中光一

(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学)

グルタミン酸は哺乳類の中枢神経系において記憶・学習などの高次機能を調節する主要な興奮性神経伝達物質として知られている。一方、過剰なグルタミン酸は、グルタミン酸受容体の過剰な活性化によりグルタミン酸興奮毒性と呼ばれる神経細胞障害作用を持つことが知られている。近年、グルタミン酸興奮毒性による脳の興奮性亢進が、筋萎縮性側索硬化症・アルツハイマー病・パーキンソン病・ハンチントン病・緑内障などの神経変性疾患、うつ病・統合失調症・自閉症スペクトラム症・てんかんなどの精神疾患の発症に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。グルタミン酸興奮毒性の原因として、グルタミン酸の放出亢進、グルタミン酸受容体のシグナル伝達の亢進、グルタミン酸の除去障害が知られている。これらのなかでも、グルタミン酸のシナプス間隙からの除去障害が主要な精神疾患で多く報告されている。グルタミン酸輸送体は、グルタミン酸の除去を担う主要な遺伝子であり、哺乳類の中枢神経系において、5種類のサブファミリーが単離されている。この中で、アストロサイトに存在する2種類のグルタミン酸輸送体 *slc1a2* (GLT1), *slc1a3* (GLAST) が、シナプス間隙からのグルタミン酸除去に主要な役割を果たしている。本講演では、様々な遺伝子改変モデルを用い、グリア型グルタミン酸輸送体の機能異常が主要な精神疾患の発症原因に成り得ることを発表する。また、モデル動物を用いた精神神経疾患研究の問題点と今後の展望についても言及する。

略歴：

1984：新潟大学医学部医学科卒業

1984：新潟大学医学部附属病院医員（精神科）

1984：佐賀医科大学生理学講座助手

1990：新潟大学大学院医学研究科博士課程終了・医学博士号取得

1990：理化学研究所・国際フロンティア研究システム・思考ネットワーク研究チーム基礎科学特別研究員

1993：国立精神・神経センター研究所疫病研究第四部室長

1998：東京医科歯科大学難治疾患研究所分子神経科学教授

## 精神疾患 iPS 細胞由来ドパミンニューロンを用いた病態解明と 治療薬開発

尾崎紀夫

(名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野)

近年、知的能力障害(IDD)、統合失調症(SCZ)や自閉スペクトラム症(ASD)の発症に強く関わる、コピー数変異(CNV)や一塩基変異(SNV)といったrare variantsの同定が進んでいる。我々が実施したSCZ<sup>1)</sup>及びASD<sup>2)</sup>ゲノムの解析により病的意義のあるCNVが多数同定されたが、これらCNVを有する患者はIDDを頻繁に併存していた。またレット症候群はMeCP2にSNVを有する症例が多く、IDDが必発であるとともにASDの強いリスクである。これら発症に関わるゲノム変異は同定されたが、発症に至るメカニズムは未だ解明されていない。

近年、ヒト(患者)由来の脳病態を解析できる新たなツールとして注目されているのがiPS細胞である。我々は、前述のCNVやSNVを同定した患者からiPS細胞を樹立した上で、認知、情動、運動などIDD, SCZ, ASDの症状に関わるドパミン系ニューロンに分化誘導させ、その解析を進めている<sup>3)</sup>。またゲノム変異を模したモデルマウスも解析対象として<sup>4)</sup>、iPS細胞由来ドパミン系ニューロンの解析結果と照合して、包括的な病態解明研究を進めると同時に、治療薬開発を目指している。

1)Kushima I, et al.Mol Psychiatry 2017

2)Kushima I, et al.Cell Rep 2018

3)Arioka Y, et al.Transl Psychiatry2018

4)Sobue A, et al.Sci Rep 2018

略歴:

1982: 名古屋大学医学部卒業

1990: 米国国立精神保健研究所(NIMH)visiting fellow

1995: 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室講師

1998: 藤田保健衛生大学医学部精神医学教室教授

2003: 名古屋大学大学院医学研究科

精神医学分野・親と子どもの心療学分野教授

名古屋大学医学部附属病院 精神科科長・親と子どもの心療科科長、

遺伝カウンセリング室室長

– memo –

## 事務局

〒480-0392

春日井市神屋町 713-8

愛知県心身障害者コロニー

発達障害研究所（研究企画調整科）

TEL 0568-88-0811 (内線 3503)

FAX 0568-88-0829

[Http://www.inst-hsc.jp](http://www.inst-hsc.jp)