

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

| | |
|----------------|------------------------------------|
| 研究課題名 | 精神・神経疾患に関連する新規機能分子の生理機能解明と臨床応用への探求 |
| 研究機関・ 部局・職名 | 富山大学・大学院医学薬学研究部（薬学）・教授 |
| 氏名 | 新田淳美 |

1. 当該年度の研究目的

各種精神病患者における新規分子と我々が同じ手法で得ているシャチとピッコロのDNAについて変異や修飾がないかを最初に検討して、本プロジェクトの妥当性を最初に確固たるものとする。そのために患者血液サンプルからDNAメチル化やアセチル化を効率的に検出する方法の確立を急ぐ。新規分子の発現を検討するために特異抗体の作成を行う。免疫染色法を確立して、神経発達との関係についての検討を開始する。

遺伝子組み換えマウスの作成を依頼する。その際の遺伝子デザインには細心の注意を払い、生理機能解明だけでなく、モデルマウスとして将来的に使用することを視野に入れる。作成終了後は、効率的に繁殖を行う。

遺伝子組み換えマウスの作成には1年前後を要するため、その間にアデノ随伴ウィルスベクターで脳部位特異的にタンパク発現を減少させたマウスで、新規物体認知試験、Y迷路試験、プレパルスインヒビション、社会性順応試験法および高架式十字迷路試験法)を行い記憶能力や情動性の変化を検討する。マイクロダイアリス法でドパミンやセロトニンの遊離量の測定を行い、いずれの精神疾患との関係が深いか(例えば、ドパミンに変動があれば統合失調症、セロトニンの変動があればうつ病等)を明らかにする。

《研究計画》

各種精神病患者の血液から得たDNAで実験を行うための申請を行う。承認を得た上で、患者さんから同意をいただき着手する予定である。ヒト血液中のDNAをもとにメチレーションやヒストンアセチレーションを効率よく検討する方法はまだ確立されていないので、まず、測定系の確立を行う。

さらに新規分子の生理機能を明らかにするためにアデノウィルスベクターを脳実質に注入し、発現抑制したマウスで精神病の症状を反映することができる行動実験を行い、分子と疾病の相関関係を明らかにする。その折には、同じ手法で見出されてきたシャチやピッコロについても検討を行う。その結果、その疾患と関係のあると考えられる神経伝達物質の遊離量を *in vivo* マイクロダイアリス法で測定する。

細胞生物学的な検討として、発現ベクターを作成し、培養神経細胞に導入することによる形態やドパミンおよびセロトニントランスポーターへの関与を明らかにする。この実験には、それぞれトリチウムラベルしたリガンドを用い放射線実験施設で行う。

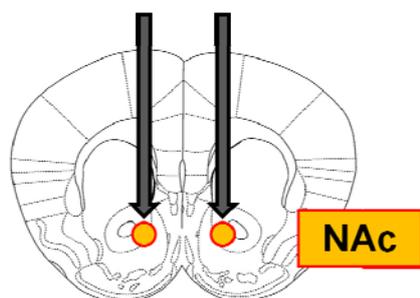
遺伝子組み換えマウスの作成を外部業者に委託して行う。

2. 研究の実施状況

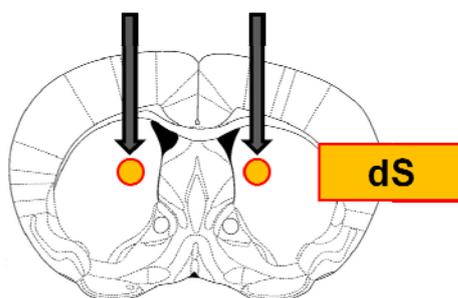
精神疾患に関与していることが強く予想される新規分子は TMEM168 であることを同定した。抗体の作成を委託にて開始し、現在、特異性への検討を行っている。同遺伝子の生理機能解明に重点を置き、1に示した年度計画に沿って、シャチ、ピッコロおよびTMEM168 の機能的役割の解明および臨床研究を実施した。

- ① 3分子について、その遺伝子上での変異と精神疾患との関連についての検討を行った。
⇒ いくつかの遺伝子部位が大うつ病や依存性薬物への要求性と関係していることが明らかになった。
- ② 3分子について、過剰発現および発現抑制させるためのウィルスベクターを作成し、マウス脳内の特定部位での遺伝子発現を増減させて、行動薬理学的実験を行った。
⇒ うつ症状や社会性行動に異常が観察されることが分かった。また、発現量を変化させることで統合失調症様の症状を示す分子があることも分かった。
- ③ いくつかのうつ病モデルマウスや精神病モデルマウスの脳内で、3分子の発現量が mRNA レベルで変化していた。
⇒ 対象としている3つの分子が精神機能と関連することが分かった。今後は、タンパク質レベルでの検討を行うために抗体の作成を開始した。
- ④ 強いストレスを1回、または弱いストレスを連続的に与えたマウスでは、うつ症状の発現の仕方が異なり、また3分子の脳内での働きが変化していた。
⇒ 3分子がストレスに呼応していること、またうつ症状の発現に関連していることを明らかにした。
- ⑤ 3つの分子の遺伝子を組換えマウスの作成に着手した。
⇒ 委託先が東日本大震災の影響を受け、作成が遅れることになった。さらに、所属機関の動物実験施設内で使用していたマウス飼育室が改修工事に入るため独自に飼育室をたちあげたが、そちらの飼育ラックの作成を依頼していた会社も震災で業務がストップしたこともありマウスを用いた実験が遅れている。これらの遺伝子組換えマウスが完成すれば、精神疾患の原因のうち、生まれてから後の環境によらない原因を解明することが可能となる。

(A) NAc-AAV2-Shat1 or Mock mice



(B) dS-AAV2-Shat1 or Mock mice



ウィルスベクターをマウス脳に注入して遺伝子発現を操作する手順

3. 研究発表等

| | |
|---------------------------|---|
| <p>雑誌論文</p> <p>計 7 件</p> | <p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <p>新田淳美：依存症の現状 アルコールおよび向精神薬の乱用について：ファルマシア，47巻，839-843，2011年9月号。ISSN: 0014-8601 http://farumashia.pharm.or.jp/</p> <p>Alkam, T., Hiramatsu, M., Mamiya, T., Aoyama, Y., Nitta, A., Yamada, K., Kim, HC. and Nabeshima, T. :Evaluation of object-based attention in mice. Behav Brain Res. 220, (2011)185-193 ISSN: 0166-4328</p> <p>Furukawa-Hibi, Y., Nitta, A., Ikeda, T., Morishita, K., Liu, W., Ibi, D., Alkam, T., Nabeshima, T. and Yamada, K. :The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF. Behav Brain Res. 220, (2011)271-280 ISSN: 0166-4328</p> <p>Furukawa-Hibi, Y., Alkam, T., Nitta, A., Matuyama, A., Mizoguchi, H., Suzuki, K., Moussaoui S., Yu, QS., Greig, NH., Nagai, T. and Yamada, K. :Butyrylcholinesterase inhibitors ameliorate cognitive dysfunction induced by amyloid-β in mice. Behav Brain Res. 225, (2011) 222-229 ISSN: 0166-4328</p> <p>Nakatani, M., Shinohara, Y., Takii, M., Mori, H., Asai, N., Nishimura, S., Furukawa-Hibi, Y., Miyamoto, Y. and Nitta, A. :Periocular injection of in situ hydrogels containing Leu-Ile, an inducer for neurotrophic factors, promotes retinal ganglion cell survival after optic nerve injury. Experimental Eye Research. 93, (2011)873-879 ISSN (printed): 0014-4835, ISSN (electronic): 1096-0007.</p> <p>Oyagi, A., Moriguchi, S., Nitta, A., Murata, K., Oida, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Fukunaga, K. and Hara, H. :Heparin-binding EGF-like growth factor is required for synaptic plasticity and memory formation. Behav Brain Res. 1419, (2011) 97-104 ISSN: 0166-4328</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>Yan, Y., Nitta, A., Koseki, T., Yamada, K. and Nabeshima, T. :Dissociable role of tumor necrosis factor alpha gene deletion in methamphetamine self-administration and cue-induced relapsing behavior in mice. (2012) Psychopharmacology in press ISSN: 0033-3158 (print version), ISSN: 1432-2072 (electronic version)</p> |
| <p>会議発表</p> <p>計 34 件</p> | <p>専門家向け 計 26 件</p> <p>Atsumi Nitta, Minae Niwa, Toshitaka Nabeshima, T. : A novel molecule 'shati' increases dopamine uptake via the induction of TNF-α in PC12 cells, TNF2011 (Awaji City, Hyogo, May15-18, 2011)</p> <p>Atsumi Nitta, Yoko Furukawa-Hibi, Kyosyke Uno, Toshitaka Nabeshima, Yoshiaki Miyamoto. :New three molecules related to psychiatric diseases, The 6th International Conference for Neurons and Brain Disease (Toyama City, Toyama, August 8-5, 2011)</p> |

Yudai Ishikawa, Yoshiaki Miyamoto, Noriyuki Iegaki, Yoko Furukawa-Hibi, Shin-ichi Muramatsu, Toshitaka Nabeshima, Atsumi Nitta :Overexpression of Shati in the nucleus accumbens affects the abnormal behavior induced by methamphetamine in mice, The 6th International Conference for Neurons and Brain Disease (Toyama City, Toyama, August 8-5, 2011)

Noriyuki Iegaki, Yoshiaki Miyamoto, Yudai Ishikawa, Yoko Furukawa-Hibi, Shin-ichi Muramatsu, Toshitaka Nabeshima, Atsumi Nitta. :Emotional behaviors are regulated by the overexpression of shati in the dorsal striatum or nucleus accumbens of mice, The 6th International Conference for Neurons and Brain Disease (Toyama City, Toyama, August 8-5, 2011)

Yoshiaki Miyamoto, , Shin-ichi Muramatsu, Atsumi Nitta. :Role of dopamine D2 receptor in the nucleus accumbens on methamphetamine-induced behavioral responses in mice, The 6th International Conference for Neurons and Brain Disease (Toyama City, Toyama, August 8-5, 2011)

Noriyuki Iegaki, Yoshiaki Miyamoto, Yudai Ishikawa, Yoko Furukawa-Hibi, Shin-ichi Muramatsu, Toshitaka Nabeshima, Atsumi Nitta. :Overexpressions of “shati” in the dorsal striatum or nucleus accumbens affect emotional behaviors in mice, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul City, Korea, September 23-24, 2011)

Eriko Saika, Yoshiaki Miyamoto, Yoko Furukawa-Hibi, Shin-ichi Muramatsu, Toshitaka Nabeshima, Atsumi Nitta. :Role of a novel molecule “shati” in animal model of dystonia, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul City, Korea, September 23-24, 2011)

Atsumi Nitta, Yoko Furukawa-Hibi, Toshitaka Nabeshima. :Overexpression of piccolo C2A domain induces depression-like behavior in mice, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul City, Korea, September 23-24, 2011)

Yoshiaki Miyamoto, Shin-ichi Muramatsu, Atsumi Nitta. :Knockdown of dopamine D2 receptor in the nucleus accumbens attenuates methamphetamine-induced behavioral responses in mice, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul City, Korea, September 23-24, 2011)

Kanako Takayama, Yoshiaki Miyamoto, Kyosuke Uno, Seunghee Seo, Atsumi Nitta. :Expression of TMEM168, a multi-pass membrane protein, is induced in the nucleus accumbens by methamphetamine treatment in mice, 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (Seoul City, Korea, September 23-24, 2011)

宮本嘉明、家垣典幸、石川雄大、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美：精神病関連遺伝子 Shati の脳部位特異的過剰発現マウスにおける行動解析。 第 12 回 Pharmaco-Hematology Symposium (富山, 2011. 6. 17-18)

齊鹿絵里子、宮本嘉明、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美： “ジストニア” モデル動物における新規遺伝子 Shati の役割. 第 12 回 Pharmaco-Hematology Symposium (富山, 2011. 6. 17-18)

入江徹美, 新田淳美, 赤池昭紀：薬学教育における SP 養成および PBL チュートリアル教育の現状. 第 43 回日本医学教育学会大会 (広島, 2011. 7. 22-23)

高山華南子、宮本嘉明、宇野恭介、徐承姫、新田淳美：複数回膜貫通タンパク質 TMEM168 はメタンフェタミン連続投与によりマウス側坐核において誘導される. 第 54 回日本神経化学会, (加賀, 2011. 9. 26-28)

宮本嘉明、村松慎一、新田淳美：側坐核ドパミン D2 受容体ノックダウンマウスにおける覚せい剤への低感受性. 第 54 回日本神経化学会 (加賀, 2011. 9. 26-28)

新田淳美, 日比陽子, 宇野恭介, 鍋島俊隆, 宮本嘉明：覚せい剤精神病マウス側坐核から単離された精神病関連分子について. 第 54 回日本神経化学会 (加賀, 2011. 9. 26-28) シンポジウムオーガナイザーを担当した

宮本嘉明、村松慎一、新田淳美：側坐核ドパミン D2 受容体の発現低下は、メタンフェタミン誘発行動異常を抑制する. 第 62 回日本薬理学会北部会 (仙台, 2011. 9. 29-30)

石川雄大、宮本嘉明、家垣典幸、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美：マウス覚せい剤応答性に対する新規遺伝子シャチの脳部位特異的過剰発現の影響. 第 21 回医療薬学会年会 (神戸, 2011. 10. 1-2)

家垣典幸、宮本嘉明、石川雄大、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美：新規分子 Shati の脳部位特異的過剰発現がマウスの情動行動に及ぼす影響. 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 (東京, 2011. 10. 27-29)

齊鹿絵里子、宮本嘉明、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、新田淳美：新規遺伝子 Shati の “ジストニア” モデル動物に対する影響. 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会 (東京, 2011. 10. 27-29)

和田惇子、石川雄大、前田憲邦、中田美由貴、藤秀人、新田淳美：実務実習先の 2 局を比較して学んだこと -総合病院隣接と住宅地域の調剤薬局との違い-. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会 (金沢, 2011. 11. 27)

新田淳美、宮本嘉明、宇野恭介：富山大学薬学部・病院実務実習 23 年度 1 期における成果. 日本薬学会北陸支部第 123 回例会 (金沢, 2011. 11. 27)

高山華南子、宮本嘉明、宇野恭介、徐承姫、松村祥平、和田惇子、新田淳美：覚醒剤投与マウスの側坐核より見出された TMEM168 の細胞内局在と脳内分布. 日本薬理学会第 85 回年会 (京都, 2012. 3. 14-16)

様式19 別紙1

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <p>家垣典幸、宮本嘉明、宇野恭介、日比陽子、鍋島俊隆、新田淳美：遺伝子組み換えマウスを用いた新規分子“Shati”の情動行動への影響。日本薬理学会第85回年会（京都，2012.3.14-16）</p> <p>新田淳美、宮本嘉明、宇野恭介：統合失調症精神疾患関連の3つの新規遺伝子について。第4回統合失調症学会（名古屋，2012.3.16-17）</p> <p>長倉美由紀、玉地亜衣、宇野恭介、宮本嘉明、鍋島俊隆、尾崎紀夫、新田淳美：精神疾患関連遺伝子 shati の産じょく期うつ病診断マーカーとしての可能性。第132回日本薬学会年会（札幌，2012.3.28-31）</p> <p>一般向け 計8件</p> <p>新田淳美：覚せい剤の怖さ；どうして再び手を出すのか。高岡市保護司会講演会（高岡，2011.6.21）</p> <p>新田淳美：なぜ覚せい剤に手を出すのか。となみ政経塾第13回例会講演会（砺波，2011.10.4）</p> <p>新田淳美：未病予防からみた効果的な服薬行動「第3回未病予防システム研究会」平成23年度知的クラスター地域プロジェクト事業の講演会。（富山，2011.11.9）</p> <p>新田淳美、宮本嘉明、宇野恭介：「こころの病気を探求する Part1」富山大学公開講座（富山，2011.11.5，12）<u>企画を行った。運営は富山大学が行った。</u></p> <p>新田淳美：こころの病気の薬。小杉南中学PTA講演会（小杉，2011.11.24）</p> <p>新田淳美：覚せい剤の怖さ：なぜやめられないのか。高岡市更生保護女性会（高岡，2012.2.24）</p> <p>新田淳美：精神疾患関連分子として我々が見出した新規遺伝子の生理活性と疾患との関連。 宮本嘉明：遺伝子改変動物を用いた精神疾患関連分子Shatiの生理機能解析。 最先端・次世代研究開発プログラム 平成23年度研究成果発表会（富山，2012.3.19）<u>企画を行った。運営は富山大学が行った。</u></p> <p>新田淳美：薬物中毒防止について。平成23年度富山大学学生団体アルコール等講習会（富山，2012.3.21）</p> |
| <p>図書</p> <p>計0件</p> | |
| <p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計2件</p> | <p>（取得済み）計1件</p> <p>精神障害関連遺伝子及びその利用</p> <p>発明者：新田淳美，丹羽美苗，鍋島俊隆</p> <p>出願人：国立大学法人富山大学、新田淳美，丹羽美苗，鍋島俊隆（米国のみ）</p> <p>特許4942044号 平成24年3月9日</p> |

様式19 別紙1

| | |
|---------------------------|---|
| | <p>(出願中) 計1件 精神障害の診断方法および診断薬キット (国内) 発明者: 新田淳美 出願人: 国立大学法人富山大学 出願日: 2011年6月6日 (特願 2011-126100)</p> |
| <p>Webページ (URL)</p> | <p>富山大学ホームページ:教育・研究活動;特色ある教育・研究活動 平成22年度採択プログラム【最先端・次世代研究開発プログラム】 http://www.u-toyama.ac.jp/jp/education/jisedai/index.html 研究成果発信ブログ:こころの病気を探求する http://sai-jisedai.jugem.jp/ 研究成果発表会:http://www.u-toyama.ac.jp/jp/education/jisedai/h23_report.pdf</p> |
| <p>国民との科学・技術対話の実施状況</p> | <p>「こころの病気を探求する Part1」富山大学公開講座 平成23年11月5日、12日 富山大学杉谷キャンパス臨床講義室1 参加者数 のべ68名 精神疾患の原因や現在の治療法およびどのような点が現在患者さんが必要としているのかについて地域の方へ説明を行った。</p> <p>最先端・次世代研究開発プログラム 平成23年度研究成果発表会 「精神疾患関連分子として我々が見出した新規遺伝子の生理活性と疾患との関連」新田淳美 「遺伝子改変動物を用いた精神疾患関連分子Shatiの生理機能解析」宮本嘉明 平成24年3月19日 富山大学杉谷キャンパス 薬学研究棟II 7階セミナー室 http://www.u-toyama.ac.jp/jp/education/jisedai/h23_report.pdf 参加者数 16名 23年度の本プログラムの成果について紹介した。特に、我々が取り組んでいる研究背景、必要性、さらには、成果がどのように社会に還元されていくのかについて紹介した。</p> |
| <p>新聞・一般雑誌等掲載 計2件</p> | <p>心の病に特定タンパク質. 測定キットを開発: マウス実験作用確認. 早期発見に期待. 富山新聞, 2011年5月4日, 1面</p> <p>覚せい剤 脳に損傷: 新田富山大教授が講演. 北日本新聞, 2011年11月11日, 1面</p> |
| <p>その他</p> | |

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

| | ①交付決定額 | ②既受領額 (前年度迄の 累計) | ③当該年度受 領額 | ④(=①-②- ③)未受領額 | 既返還額(前 年度迄の累 計) |
|------|-------------|------------------------|--------------|-------------------|-----------------------|
| 直接経費 | 101,000,000 | 49,290,000 | 27,000,000 | 24,710,000 | 0 |
| 間接経費 | 30,300,000 | 14,787,000 | 8,100,000 | 7,413,000 | 0 |
| 合計 | 131,300,000 | 64,077,000 | 35,100,000 | 32,123,000 | 0 |

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

| | ①前年度未執 行額 | ②当該年度受 領額 | ③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く) | ④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入 | ⑤当該年度執 行額 | ⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額 | 当該年度返還 額 |
|------|--------------|--------------|----------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|-------------|
| 直接経費 | 48,343,111 | 27,000,000 | 0 | 75,343,111 | 58,611,790 | 16,731,321 | 0 |
| 間接経費 | 14,787,000 | 8,100,000 | 0 | 22,887,000 | 3,231,837 | 19,655,163 | 0 |
| 合計 | 63,130,111 | 35,100,000 | 0 | 98,230,111 | 61,843,627 | 36,386,484 | 0 |

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

| | 金額 | 備考 |
|---------|------------|---------------------------|
| 物品費 | 51,169,203 | 蛍光顕微鏡、実験用動物、実験用試薬等 |
| 旅費 | 1,427,480 | 研究成果発表会旅費(京都、東京、北海道、ソウル)等 |
| 謝金・人件費等 | 1,658,606 | 研究支援者人件費 |
| その他 | 4,356,501 | 抗体作成外部委託費用、英文校閲費、雑誌掲載費 |
| 直接経費計 | 58,611,790 | |
| 間接経費計 | 3,231,837 | |
| 合計 | 61,843,627 | |

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

| 物品名 | 仕様・型・性能 等 | 数量 | 単価 (単位:円) | 金額 (単位:円) | 納入 年月日 | 設置研究機関 名 |
|--|--|----|--------------|--------------|------------|-------------|
| 脳定位固定装置 (マウス用)(電動マ 特殊実験動物実験 装置) | 成茂科学器械研 究所SR-5M IMS- ブラウドPMR-01S | 1 | 699,300 | 699,300 | 2011/5/16 | 富山大学 |
| 小動物解析装置 | メルクエスト MV-40 | 1 | 997,500 | 997,500 | 2011/8/1 | 富山大学 |
| 64ch細胞外電位記 録システム | Alphamed Scientific MED- | 1 | 7,980,000 | 7,980,000 | 2011/10/26 | 富山大学 |
| ハイエンド電動倒 立顕微鏡 | カールツァイス社 製 | 1 | 10,489,500 | 10,489,500 | 2011/10/26 | 富山大学 |
| リサーチ用高性能 クリオスタット | Leica CM3050SIII 型 | 1 | 5,554,500 | 5,554,500 | 2011/10/27 | 富山大学 |
| 振動刃マイクローム | Leica VT1200S型 | 1 | 2,480,625 | 2,480,625 | 2011/10/27 | 富山大学 |
| 微量高速冷却遠心 機 | トミー精工 MX - 307 | 1 | 1,155,000 | 1,155,000 | 2012/2/7 | 富山大学 |
| 小動物行動量測定 装置SCANET | メルクエスト MV - 40 | 1 | 1,617,000 | 1,617,000 | 2012/2/21 | 富山大学 |
| Milli-Q 水・Elix 水 製造一体型 | ミリポア Milli-Q Integral 3S BIO | 1 | 2,121,000 | 2,121,000 | 2012/2/23 | 富山大学 |