

課題番号	LS081
------	-------

**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	精神疾患の成因に関わる遺伝子×環境相互作用ダイナミクスの解析系の構築
研究機関・ 部局・職名	大阪大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	橋本 均

1. 当該年度の研究目的

統合失調症やうつ病などの心の病気は、非常に多くの病気に関わる遺伝因子と、ストレスなどの環境因子が複雑に絡み合って発症する可能性が考えられているが、詳細な分子メカニズムはまだほとんど分かっていない。そこでこの研究課題では、これらの病気と似た症状を示す遺伝子改変マウスなどを用いて、心の病気が起こるときの脳内の変化を調べ、これまで不明であった病気のメカニズムの一端を解明することを目的としている。このために、様々な脳の機能調節や病気への関与が推定されている非翻訳 RNA (miRNA 等)の脳内の変化を、病気のモデル動物を用いて詳しく解析する。本年度は、①非コード RNA 検出系の構築、②脳の細胞種に特異的な細胞マーカートランスジェニック動物の作製と検出方法の検討、③遺伝子と環境因子相互作用に反応性を示す精神疾患病態モデル動物の特性の解析を目指した。

2. 研究の実施状況

① 非コード RNA 検出系の構築
miRNA 等の RNA 分子種の検出に必要な、短い配列への特異性と識別性が高い架橋型 DNA (LNA/BNA)を用いたハイブリダイゼーション検出系を導入し、実験プロトコルを精査して指摘化することにも概ね成功した。これによって本研究に必要な検出感度・精度のレベルに達したものと考えている。一方、未知分子の検出を可能にする次世代シーケンサーを用いた miRNA のプロファイリングを行うため、フラグメントライブラリと呼ばれる解析のための試料を作製した。また長鎖の非コード RNA が、様々な生理機能や病気に関与する可能性が指摘されつつあることから、対象分子の選定と検出方法に関する検討も進めた。

② 脳の細胞種に特異的な細胞マーカートランスジェニック動物の作製と検出方法の検討
精神疾患の分子病態ならびに同疾患治療薬の標的でもあるセロトニン神経を特異的に in vivo で検出できるノックインマウスを発生させることに成功した。また複数の脳細胞(ニューロンとグリア細胞)を同時検出できるマウスの作製にも取り組み、既に融合遺伝子の構築と in vitro での確認を終了し、現在、マウスを発生させる準備中である。

③ 遺伝子-環境相互作用に反応性を示す精神疾患病態モデル動物に関する検討
ストレス等への応答性に関わる脳内変化を捉えるための準備段階として、統合失調症やうつ病に類似した行動異常や脳機能の変化を示す遺伝子改変マウス等の複数のモデル動物を用いて、組織化学・神経化学的な検討を進めた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計3件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計2件 <u>Hashimoto H</u>, Shintani N, Tanida M, Hayata A, Hashimoto R, Baba A. PACAP is implicated in the stress axes. Curr Pharm Des. 2011;17(10):985-9. ISSN: 1381-6128 (print); 1873-4286 (web) http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CPD/2011/00000017/00000010/0004B.SGM</p> <p>Haba R, Shintani N, Onaka Y, Wang H, Takenaga R, Hayata A, Baba A, <u>Hashimoto H</u>. Lipopolysaccharide affects exploratory behaviors toward novel objects by impairing cognition and/or motivation in mice: Possible role of activation of the central amygdala. Behav Brain Res. 2012;228(2):423-31. ISSN: 0166-4328 (printed); 0166-4328 (electronic)</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計0件</p> <p>(未掲載) 計1件 Shimada T, Takai Y, Shinohara K, Yamasaki A, Tominaga-Yoshino K, Ogura A, Toi A, Asano K, Shintani N, Hayata-Takano A, Baba A, <u>Hashimoto H</u>. A simplified method to generate serotonergic neurons from mouse embryonic stem and induced pluripotent stem cells. ISSN: 0022-3042 (printed); 1471-4159 (electronic) J Neurochem. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07724.x.</p>
<p>会議発表 計2件</p>	<p>専門家向け 計2件 <u>橋本 均</u>, 新谷 紀人, 早田・高野 敦子, 馬場 明道 シンポジウム: 行動を規定する脳基盤—こころの分子メカニズム 精神疾患の遺伝子×環境相互作用: PACAP 依存的なストレス応答と疾患の関連 2011年9月26~28日 石川県 第54回日本神経化学学会大会 <u>橋本 均</u> 特別講演: ニューロペプチドPACAPと精神機能調節 2011年10月15日 千葉県 第125回日本薬理学会関東部会</p> <p>一般向け 計0件</p>
<p>図書 計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>大阪大学・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.osaka-u.ac.jp/ja/research/program_next 大阪大学大型教育研究プロジェクト支援室・最先端・次世代研究開発支援プログラム http://www.lserp.osaka-u.ac.jp/index_jisedai.html 大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野ウェブサイト 最先端・次世代研究開発支援プログラム http://molpharm.umin.jp/</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>大阪大学・いちよう祭 実施日: 2011年5月2日(月)・3日(火・祝) 場所: 大阪大学大学院薬学研究科 対象者: 高校生・地域の皆さまをはじめ学外の方 参加者数: 約50名 内容: 本研究課題の概要のポスターを作成して掲示した。さらにご希望された方には、研究室にご案内し、詳細をご説明した後、実際の研究をデモンストレーションにより見学していただいた。 模擬講義 実施: 2011年6月14日(火)</p>

様式19 別紙1

	<p>場所： 奈良県立郡山高等学校 対象者： 高校生 参加者数：10名 内容： 進路に阪大または薬学部を考えている生徒へ、講義形式で本研究課題の詳細な内容を交えて、紹介したのち、生徒や高校の科学担当の先生からご質問いただき、ディスカッションを行った。 平成23年度 卒後研修会(大阪大学薬友会主催) 実施日：2011年6月25日(土) 場所： 大阪大学中之島センター 対象者： 薬剤師等、一般の方など 参加者数：約100名 内容： 本研究課題の内容を中心に、現在進めている研究の詳細を講演形式で、1時間半にわたって紹介した。その後、約45分間、研究内容についての質疑応答を行うことができた。なおこの会は、大阪府薬剤師会薬剤師生涯教育認定研修として認可されている。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計〇件</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ず

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	122,000,000	64,400,000	0	57,600,000	0
間接経費	36,600,000	19,320,000	0	17,280,000	0
合計	158,600,000	83,720,000	0	74,880,000	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	63,524,879	0	0	63,524,879	28,582,519	34,942,360	0
間接経費	19,320,000	0	0	19,320,000	10,373,359	8,946,641	0
合計	82,844,879	0	0	82,844,879	38,955,878	43,889,001	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,774,564	リアルタイム解析システム、微量生体試料分析システム、 実験試薬 等
旅費	2,162,310	学会参加旅費(USA キーストーンシンポジア)等
謝金・人件費等	50,000	会議出席謝金
その他	595,645	DNA合成、学会参加費等
直接経費計	28,582,519	
間接経費計	10,373,359	
合計	38,955,878	

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
CFXリアルタイム解析システムスタンドアロン	184-5096J3	1	4,987,500	4,987,500	2011/4/18	大阪大学
サーモ ローケータープラス(凍結保存システム)	CS509X21L	1	819,000	819,000	2011/5/30	大阪大学
微量生体試料分析システム	HTEC-500H	1	3,099,600	3,099,600	2011/7/19	大阪大学