課題番号 LS047

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 25 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・富山大学医学薬学研究部(薬学)・教授
氏名	新田淳美

1. 当該年度の研究目的

平成 24 年度までの研究成果として、【基礎研究】精神疾患関連の3つの分子 shati、piccolo、TMEM168 のクローニングを含め、研究を進めるためのツールの作成が完了し、生理機能を明らかとし、精神疾患の症状発現と関係があることを明確にした、【臨床研究】臨床研究を開始し、これら分子のメチル化と疾病や精神活動が関連することを明らかとした。以上のような骨子となる成果が得られたことから、本プロジェクトの最終年度と以下のことを目的として、研究を実施した。

- 1. クローニングされたcDNAを用いて発現ベクターを構築し、培養細胞に強制発現して機能を検討しつつあるところであるが、今回取り組んでいる分子のうちの1つについては、DNAの1遺伝子変異が神経伝達物質の作用の変化結びつくことを明らかにできている。このメカニズムを明確にして、神経伝達物質の異常を伴う精神疾病との関係を基礎・臨床研究の両方で明らかにする。
- 2. 遺伝子改変マウスにおける精神疾患様の症状の原因を明らかにする。
- 3. 精神疾患様の症状を示すマウス脳と血液から、それぞれ採取したDNAの修飾の程度について検討を行う。
- 4. アデノウィルスベクターを使用して、脳のさまざまな部位でshatiを増加させた場合に、部位による 反応性の差異が何によるものなのかを、明らかにすることで、本遺伝子の機能と疾患の発症の関係を明らかにする。
- 5. 各分子の抗体の作成に併行して、各分子のin situ hybridization の確立を急ぎ、分泌元の細胞、 脳内の局在、細胞内での局在および神経細胞成熟に伴う発現変化を確認することで、精神疾患 との関係を明らかにする。
- 6. 精神疾患の多くは、脳での神経伝達・興奮伝達に異常をきたしている。そこで、今までの研究成果から行動薬理学的または生化学的な異常が見出された分子については、電気生理学的な検討を行う。

我々が基礎研究で得た結果が、実際の精神疾患の患者の状態を反映しているかを臨床研究で実証する。

2. 研究の実施状況

様式19 別紙1

- 1. PCLO の遺伝子一変異が、培養細胞において、増減が精神疾患の原因となるドパミンやセロトニンの取り込み量を変化させていることを明らかにした。そして、本遺伝子変異に対する日本人を用いた臨床研究では、いくつかの精神疾患患者では、同変異を持っている人の割合が統計的に差異があることを明らかとした。
- 2. マウスの前頭葉皮質、側坐核および海馬などで局所的にそれぞれ3分子の発現量を増減させたところ、情報統合能力の欠損、記憶学習障害および運動量の変化など精神疾患と関連する現象が観察された。
- 3. メタンフェタミン投与で誘導された精神疾患モデルマウスの側坐核と血液中から抽出した DNA では、Shati/Nat8l の特定部分のメチル化が同じ方向に変化していた。
- 4. Shati/Nat8l の抗体の作成に成功した。3 つの分子の in situ hybridization の確立に成功したことから、生体内および培養細胞においても産生細胞の種類の同定が可能となった。
- 5. Shati/Nat8l や PCLO を増加させた時に、電気生理学的にも、神経活動が変化していることを見出した。
- 6. 臨床研究については、本学の精神神経科講座との共同研究として、倫理委員会の承認を得て(遺認 2 4 6 平成 2 4年 1 0月 3日 統合失調症、双極性障害およびうつ病の患者における精神疾患関連遺伝子の修飾に関する研究)、患者とコントロールとする健常者から血液を提供いただいた。我々が基礎研究(動物および培養細胞を用いた実験)で神経活動に影響し、精神疾患の原因と考えられた PCLO の一遺伝子多型については、依存様疾患(喫煙、覚せい剤服用、摂食障害等)との関連があることを見出した。また、統合失調症患者血液から得た DNA を用いて Shati/Nat8l をコードしている特定の部分でのメチル化が変化していることを見出した。

3. 研究発表等

雑誌論文 (掲載済みー査読有り) 計 11 件

計 12 件

(掲載済みー査読無し) 計0件

(未掲載) 計1件

- Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu SI, Ozawa K, Yamada K, Nabeshima T. Intrastriatal gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. Int J Neuropsychopharmacol. 2013; 16:1559-1567. ISSN: 1461-1457 EISSN: 1469-5111
- Tanabe K, Ohkubo J, Ikezaki T, Kitayama S, Tsuneda Y, Nitta A, Imamura L, To H, Shimada M, Murakami N, Kitazawa H. Effect of sodium bisulphate on the stability of octreotide acetate: compatibility study with dexamethasone injection. Palliat Care Res. 2013; 8: 177-183. https://www.jstage.jst.go.jp/article/jspm/8/2/8 177/ pdf
- 3) Seo S, Takayama K, Uno K, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Ozaki N, Nabeshima T,

- Miyamoto Y, Nitta A. Functional analysis of deep intronic SNP rs13438494 in intron 24 of PCLO gene. PLoS One. 2013; 8: e76960. ISSN: 1932-6203
- 4) Isono T, Yamashita N, Obara M, Araki T, Nakamura F, Kamiya Y, Alkam T, Nitta A, Nabeshima T, Mikoshiba K, Ohshima T, Goshima Y. Amyloid-β25-35 induces impairment of cognitive function and long-term potentiation through phosphorylation of collapsin response mediator protein 2. Neurosci Res. 2013; 77: 180-185. ISSN: 0168-0102
- Toriumi K, Ikami M, Kondo M, Mouri A, Koseki T, Ibi D, Furukawa-Hibi Y, Nagai T, Mamiya T, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T. SHATI/NAT8L regulates neurite outgrowth via microtubule stabilization. J Neurosci Res. 2013; 91:1525-1532. ISN: 1097-4547
- 6) Toriumi K, Kondo M, Nagai T, Hashimoto R, Ohi K, Song Z, Tanaka J, Mouri A, Koseki T, Yamamori H, Furukawa-Hibi Y, Mamiya T, Fukushima T, Takeda M, Nitta A, Yamada K, Nabeshima T, Deletion of SHATI/NAT8L increases dopamine D1 receptor on the cell surface in the nucleus accumbens, accelerating methamphetamine dependence. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 17: 1-11. ISSN: 1461-1457 EISSN: 1469-5111
- 7) Pessentheiner AR, Pelzmann HJ, Walenta E, Schweiger M, Groschner LN, Graier WF, Kolb D, Uno K, Miyazaki T, Nitta A, Rieder D, Prokesch A, Bogner-Strauss JG. NAT8L (N-Acetyltransferase 8-Like) Accelerates lipid turnover and increases energy expenditure in brown adipocytes. J Biol Chem. 2013; 288: 36040-36051. Print ISSN 0021-9258; Online ISSN 1083-351X
- 8) Tanabe K, Ikezaki T, Takano A, Suzuki T, Kitazawa H, Terasaki T, Tanaka M, Takeuchi M, Yamatani K, Ohkubo J, Handa A, Nitta A, Kashii T, Murakami N, A case report of organophosphorus pesticide poisoning resulted in delayed severe lower intestinal hemorrhage. Science Postprint, 2013 1 e00011 ISSN2187-9834
- Nakayama C, Oshima T , Kato A, Nishii M, Kamimura T, Nitta A, Yamaguchi M. Questaionnaire Survey on Patient Satisfaction at Community Pharmacies. Science Postprint 2014; 1 e00012 ISSN2187-9834
- 10) Tanabe K, Takahata H, Takata K, Ikezaki T, Ohkubo J, Takeuchi M, Handa A, Hirutani K, Nitta A, Kashii T, Murakami N, Kitazawa, H. Causative agents and risk factors for nasal irritation symptoms observed during chemotherapy in breast cancer patients. Science Postprint. 2014; 1: e00017
- Miyamoto, M., Iida, A., Muramatsu, SI., Nitta, A., Knockdown of dopamine D₂ receptors in the nucleus accumbens core suppresses methamphetamine-induced behaviors and signal transduction in mice Int. J. Neuropsychopharmacol. in press 2014 ISSN: 1461-1457 EISSN: 1469-5111
- 12) 宮本嘉明, 斎鹿絵里子, 堀悦郎, 家垣典幸, 石川雄大, 鷲見和之, 鍋島俊隆, 村松慎一, 西条寿夫, 宇野恭介, 新田淳美. 薬物依存関連新規分子の生理機能解明について. 日本神経精神薬理学雑誌, 2013; 33: 167-173, ISSN 1340-2544.

会議発表 専門家向け 計28件

計 31 件 一般向け 計 3 件 【専門家向け】

- 1. 宇野恭介, 高岡和也, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 新田淳美、マウス側坐核での Shati/Nat81 の過剰発現はニコチン誘発性ドパミン遊離量を変化させる. 日本薬学会第 134 回年会. 2014, 3, 27-30; 熊本
- 2. 仲山千佳、大嶋耐之、加藤文子、新田淳美、 薬剤師-患者間のコミュニュケーションに関する研究 第2報:構築したコミュニュケーション学習プログラムの検証. 日本薬学会第 134 回年会. 2014, 3, 27-30; 熊本
- 3. 宮﨑杜夫,宇野恭介, 菊池佑,日比陽子,鍋島俊隆,宮本嘉明,新田淳美、マウスにおける Shati/Nat81 転写開始点上流のメチル化の減少はメタンフェタミンの連続投与によって誘導される.第87回日本薬理学会年会.2014,3,19-21;仙台
- 4. 傅柯荃, 宮本嘉明, 斎鹿絵里子, 村松慎一, 宇野恭介, 新田淳美、 Anxiety and schizophrenia-like behaviors induced by TMEM168 overexpression in the nucleus accumbens of mice. 第87回日本薬理学会年会. 2014, 3, 19-21; 仙台
- 5. 佐藤慶治, 宇野恭介, 笹谷晴枝, 宮本嘉明, 門田重利, 新田淳美、マウスにおけるうつ様行動に 対するサイシンの効果. 第87回日本薬理学会年会. 2014, 3, 19-21; 仙台
- 6. 宇野恭介, 西澤大輔, 除承姫, 高山佳奈子, 松村祥平, 酒井規雄, 大井一高, 鍋島俊隆, 橋本亮太, 尾崎紀夫 池田和隆, 宮本嘉明, 新田淳美, Piccolo の SNP である rs13438494 は遺伝子関連解析において依存性関連疾患と関連がありドパミンおよびセロトニンの取り込みを制御する. 第87回日本薬理学会年会. 2014, 3, 19-21; 仙台
- 7. 宇野恭介, 高岡和也, 村松慎一. 鍋島俊隆. 宮本嘉明, 新田淳美, ニコチンによって誘発される 側坐核ドパミン遊離量に対する Shati/Nat81 の影響. 第 23 回神経行動薬理若手研究者の集い. 2014, 3, 18; 仙台
- 8. 傅柯荃, 宮本嘉明, 斎鹿絵里子, 村松慎一, 宇野恭介, 新田淳美, Overexpression of TMEM168 in the nucleus accumbens of mice induces anxiety- and schizophrenia-like behavior. 第23回神経行動薬理若手研究者の集い. 2014, 3, 18; 仙台
- 9. 松村祥平, 宇野恭介, 日比陽子, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 新田淳美, 培養マウス神経細胞における精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat81 の細胞内機能についての研究. 日本薬学会北陸支部第125回例会. 2013, 11, 17;金沢
- Sumi K, Uno K, Iwamoto R, Nabeshima T, Furukawa-Hibi Y, Miyamoto Y, Nitta A, The relationship between Shati/Nat8l and NAA in various age stage in mice brain. Neuroscience 2013. 2013,12,9-13; San Diego.
- 11. Nitta A, Sumi K, Ishikawa Y, Iegaki N, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Miyamoto Y, Different effects of shati/nat8l-overexpression on the responses to methamphetamine between in of the nuclus accumbens and dorsal striatum in mice.

 Neuroscience 2013. 2013,12,9-13; San Diego.
- 12. 宇野恭介,徐承姫,松村祥平,大井一高,橋本亮太,西澤大輔,池田和隆,酒井規雄,鍋島俊隆,宮本嘉明,新田淳美,精神疾患に関連するPCLO SNP rs13438494の分子生物学的検討.第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会;2013,10,24-26;沖縄

- 13. 稲垣良, ※宮本嘉明, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美,マウス前頭前皮質における piccolo ノックダウンは情動および認知機能に影響を与える. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会; 2013, 10, 24-26; 沖縄
- Nitta A., The mechanisms of Shati/Nat8L-overexpression in the nucleus accumbens on the responses to methamphetamine. XXVIII CINP congress; 2013,10,1-3; Kuala Lumpur, Malaysia.
- 15. 高岡和也, 宇野恭介, 鷲見和之, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宮本嘉明, 新田淳美,マウス側坐核 Shati/Nat81 過剰発現はニコチンによる側坐核からのドパミン遊離量の変化に影響する. 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術集会; 2013, 10, 3-5; 岡山
- 16. 新田淳美, 林慧洋, 傅柯荃, 宇野恭介, 呉春福, 楊静玉, 宮本嘉明, Pseudoginsenoside-F11 は、マウスにおけるメタンフェタミンの行動変化を抑制する. 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連 学会合同学術集会; 2013, 10, 3-5; 岡山
- 17. 鷲見和之, 宇野恭介, 宮本嘉明, 岩本諒, 鍋島俊隆, 古川-日比陽子, 新田淳美.: マウス前頭前 皮質における Shati/Nat8l の神経機能解析 第 46 回日本薬理学会北部会 2013, 9, 13 旭川
- Oshima T, Nakayama C, Kato A, Atsumi R, Nitta A. A study of pharmacist-patient communication: Development of a communication learning program for pharmacists. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013; 73rd International Congress of FIP.; 2013, 8, 31-9 5; Dublin, Ireland
- 19. Nitta A, Ishikawa Y, Sumi K, Iegaki N, Furukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K, Miyamoto Y. The role of shati/nat8l in the addicted mice brain. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2013; 73rd International Congress of FIP.; 2013,8, 31-9 5; Dublin, Ireland.
- 20. 高岡和也、宇野恭介、村松慎一、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美、マウス線条体でのShati/Nat81 過剰発現は妊娠期ストレスへの感受性および産褥期におけるうつ様行動を誘導する。第 21 回ク リニカルファーマシーシンポジウム・医療薬学フォーラム 2013 2013, 7, 20-21;金沢
- 21. 松村祥平、高山華南子、徐 承姫、宇野恭介、酒井規雄 、池田和隆、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田 淳美、PCLO の一塩基多型が双極性障害に関連する精神・神経機能に対する分子生物学的検討. 医療薬学フォーラム 2013. 2013, 7, 20-21; 金沢
- 22. 新田淳美、石川雄大、家垣典幸、鷲見和之、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭介、宮本嘉明,マウス側坐核または線条体へ shati/nat81 を過剰発現させた場合のメタンフェタミン応答性の差異とそのメカニズム. Neuro 2013 2013,6,20-23;京都
- 23. 鷲見和之、宇野恭介、岩本諒、鍋島俊隆、日比陽子、宮本嘉明、新田淳美、 マウス発達過程における神経特異的分子 shati/nat8l の発現変化. Neuro 2013 2013, 6, 20-23; 京都
- 24. 宇野恭介、高山佳奈子、徐承姫、大井一高、橋本亮太、西澤大輔、池田和隆、酒井規雄、鍋島俊隆、宮本嘉明、新田淳美、セロトニンおよびドパミントランスポーターを過剰発現させた PC12 および HEK293 細胞において、PCLO の SNP はモノアミン取り込みを制御する Neuro 2013 2013, 6, 20-23; 京都
- 25. 林慧洋, 宮本嘉明, 宇野恭介, 呉春福, 楊静玉, ※新田淳美.: Ocotillol 型サポニン pseudoginsenoside-F11 はマウスにおけるメタンフェタミン誘発中毒を抑制する Neuro 2013

様式19 別紙1

2013, 6, 20-23; 京都 26. 宫本嘉明、家垣典幸、鷲見和之、石川雄大、古田幸也、日比陽子、村松慎一、鍋島俊隆、宇野恭 介、新田淳美、マウス背側線条体における shati/nat81 過剰発現は、セロトニン作動性神経系の 機能障害を介して情動行動に影響を与える Neuro 2013 2013, 6, 20-23; 京都 27. Sumi K, Uno K, Iwamoto R, Nabeshima T, Furukawa-Hibi Y, Miyamoto Y, Nitta A., shati/nat8l and NAA increases with the development in mice. The 6th Molecular Cellular Cognition Society (MCCS)-Asia Symposium - Joint International Symposium with Innovative Area (Microendophenotype of psychiatric disorders) and RIKEN BSI-FIRST Program as Neuro2013 Satellite symposium. 2013, 6, 19 Kyoto 28. Uno K, Takayama K, Seo S, Ohi K, Hashimoto R, Nishizawa D, Ikeda K, Sakai N, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A. PCLO SNP regulates DA and 5-HT uptake in their transporter over expressed PC12 or HEK293 cells. The 6th Molecular Cellular Cognition Society (MCCS)-Asia Symposium - Joint International Symposium with Innovative Area (Microendophenotype of psychiatric disorders) and RIKEN BSI-FIRST Program as Neuro2013 Satellite symposium. 2013, 6,19; Kyoto 【一般向け】 1. 新田淳美. 薬物乱用防止教室 富山県立福岡高校 2013,7.8; 富山 新田淳美. 薬物乱用防止教室 富山県立東高校 2013,7,9; 富山 新田淳美. 安全で豊かな社会で健康を守り育てるための喫煙・飲酒・薬物乱用防止教育. 北陸三県 学校保健研究協議会; 2013,8,1; 富山. 図書 新田淳美. 悲しいとなぜ涙がでるのでしょう? 月刊臨床神経科学 Vol.13 2013 4月 ISBN: 計1件 02890585 産業財産権 (取得済み) 計1件 出願•取得状 「眼科用薬剤」発明者; 中谷正義,篠原結子, 平林美紀, 鈴森千智, 西村茂, 新田淳美, 日比陽子. 出 況 願人; 株式会社ニデック,国立大学法人名古屋大学 2013 年 8 月 16 日取得(特願 2008-206491)特許 計1件 第 5340667 号 (出願中)計0件 Webページ 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 (URL) 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/ 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学系)薬物治療学研究室HP http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakuchi/top.html 国民との科 1. 北陸地区国立大学連合協議会 『平成25年度 北陸4大学連携まちなかセミナー』脳・精神の 学·技術対話 病気って、どんなもの?どうやって治すの?予防できるの? 平成25年10月12日 富山駅前CIC の実施状況 ビル3階 150名 金沢大学 東田陽博教授、福井大学 東間正人教授 に講演をいただき、子育てへの精神活動、うつ 病の予防についての講演をいただき、一般の方々と質疑応答を通じて、精神系の疾病のこと、疾病の 予防や治療についての講演を実施した。 2. 富山駅前サテライト公開講座 脳の病気を知ろう一今、脳の病気の薬を創るために、こんな研究 がされています!-平成25年8月3日 富山駅前CICビル3階 150名 本プロジェクトで得られた成果を中心に紹介をし、その成果が治療や治療薬開発にどのように結びつ くかを解説し、質疑応答を行い、一般の方々の理解を深めるようにした。

样:	式 1	a	민비	紙	_
ТЖ	IV. 1	9	וית	派仏	

新聞·一般雑	
誌等掲載 計 0 件	
計 0 件	
その他	

4. その他特記事項

課題番号 LS047

実施状況報告書(平成25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)

<u> 別外並い</u> 又 限	10次並の文質が20人類が20人類が20人類が20人類が20人類が20人類が20人類が20人類							
	①交付決定額		③当該年度受 領額	(4)(=(1)-(2)- (3) 丰妥領領	既返還額(前 年度迄の累 計)			
直接経費	101,000,000	91,290,000	9,710,000	0	0			
間接経費	30,300,000	27,387,000	2,913,000	0	0			
合計	131,300,000	118,677,000	12,623,000	0	0			

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

TO T							\
	①前年度未執 行額		③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)		⑤当該年度執 行額		当該年度返還 額
直接経費	4,853,768	9,710,000	0	14,563,768	14,563,768	0	
間接経費	3,287,977	2,913,000	0	6,200,977	6,200,977	0	
合計	8,141,745	12,623,000	0	20,764,745	20,764,745	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

		,	
		金額	備考
	物品費	7,120,296	マウス、細胞培養試
	旅費	3,114,518	日本神経精神薬理学会、日本薬理学会、Neuro2
	謝金·人件費等		抗体作成のための実験補助
	その他	2,875,291	抗体作成のための動物への免疫を委託、論文の英文 校閲
直接経費計		14,563,768	
間接経費計		6,200,977	
合計		20,764,745	

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
マイクロフラクションコレクタ(電子冷却		1	834,750	834,750	2013/7/18	富山大学
				0		
				0		