

## 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24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

23年度までは、精神神経疾患関連分子としてシャチ、ピッコロの生理機能の解明を試み、基礎研究を中心に成果を得ている。それらをふまえ、24年度は、以下の事柄を目標として研究を実施した。

1. 遺伝子改変マウスを系統維持の上、一般行動の変化を明らかにし、それらの結果を踏まえ、精神疾患のインディケータとなる行動実験を重点的に行う。
2. また、これら分子が脳機能に影響していることが考えられることから、電気生理実験を研究室に導入し、遺伝子組み換えマウスの脳切片やアデノ随伴ウィルスベクターで両遺伝子の発現を増減させたものについての検討を行う。また、in vivo マイクロダイアリシスを行うことで、神経伝達物質の遊離量変化への検討を行う。
3. 本プロジェクトで新たに着手した分子であるTMEM168については、全長のクローニングが終わり、発現ベクター等の準備が終わったことから、24年度はドパミン作動性神経系との関連について検討を開始する。このマウスについての遺伝子変異マウスの作成を行う。
4. 本研究での一番大きな特徴である臨床研究との連携については、統合失調症やうつ病の患者の血液中の変化についての検討を開始する。
5. 血液中の該当3分子DNAの修飾について検討する。

### 2. 研究の実施状況

1. 24年度はシャチ、ピッコロに加え、TMEM168 という我々が同定した分子についても脳での発現量を増減させた場合の行動実験を行った。

⇒我々が検討を行った3つの分子の中から1つは統合失調症、1つはうつを示す行動変化に結びつくことを明らかとした。

2. 電気生理学的実験法と in vivo マイクロダイアリシスを行い、特定の分子を増減させた場合の神経伝達速度とドパミン遊離量の差異を明確にし、脳内にある重要な受容体のアンタゴニストを用いて、そのメカニズムの検討を行った。

⇒アデノ随伴ウィルスベクターを用いて3つの分子を増加させたマウスの脳切片を用いて、神経伝達速度や程度に差異があることを見出した。また、ドパミン遊離量を指標として、ある分子の精神活動につながる生理機能を明らかにした。

3. TMEM168の遺伝子改変マウスを作成した。また、TMEMの発現を増加、または、減少させるアデノ随伴ウィルスベクターを用いて、脳の特定の部位で発現を調節した。

⇒遺伝子組み換えマウスを使った行動実験は、所属施設の動物実験施設が改修工事中のため、検疫室の使用ができず、25年度に実施することにした。TMEMの発現を脳の特定部位で増加させることでうつや

様式19 別紙1

統合失調症を示す行動がマウスで見出された。TMEM の生理機能を明らかにするために、発現ベクターを使って、結合タンパク質の同定を試みたが、3次元構造が複雑なためか、単離が出来なかった。今後、タンパク質発現系の改良について検討を重ねる。

4. 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24-6 平成24年10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き、現在、解析中である。

5. マウスを用いて検討を行っている。今回、我々が対象としている分子の1つの遺伝子配列の特定部分については、精神刺激薬を投与することで、DNA修飾が変化していることを見出した。このように、薬物投与によって、DNA修飾が変化していることは世界的にも初めての知見である。今後、臨床応用を前提に研究を進めていくつもりである。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計4件
計5件	(掲載済み一査読無し) 計0件
	(未掲載) 計1件
	Yijin Yan, Atsumi Nitta, Tatsuya Koseki, Kiyofumi Yamada and Toshitaka Nabeshima: Dissociable role of tumor necrosis factor alpha gene deletion in methamphetamine self-administration and cue-induced relapsing behavior in mice. <i>Psychopharmacology</i> , 221: 427-436, 2012. ISSN: 0033-3158 (print version), ISSN: 1432-2072 (electronic version)
	Yoko Furukawa-Hibi, Atsumi Nitta, Hideo Fukumitsu, Hitomi Somiya, Kazuya Toriumi, Shohei Furukawa, Toshitaka Nabeshima and Yamada Kiyofumi: Absence of SHATI/Nat8l reduces social interaction in mice. <i>Neuroscienc Letters</i> , 526: 79-84, 2012. ISSN: 0304-3940.
	Alkam Tursun, Hyoug Chun Kim, Masayuki Hiramatsu, Takayoshi Mamiya, Yuki Aoyama, Atsumi Nitta, Kiyofumi Yamada, K. and Toshitaka Nabeshima: Evaluation of emotional behaviors in young offspring of C57BL/6J mice after gestational and/or perinatal exposure to nicotine in six different time-windows. <i>Behavioural Brain Research.</i> , 239: 80-89, 2013. ISSN: 0166-4328
	Yijin Yan, Yoshiaki Miyamoto, Atsumi Nitta, Shin-ichi Muramatsu, Keiya Ozawa, Kiyofumi Yamada and Toshitaka Nabeshima: Intrastratial gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. <i>International Journal Neuropharmacology</i> , in press: 2013. ISSN:1461-1457
	入江徹美, 新田淳美, 赤池昭紀: 国立大学法人における模擬患者養成及び問題立脚型チ

	<p>ュートリアル学習の現状. 薬学雑誌, 132; 337-363, 2012. ISSN: 0031-6903</p>
<p>会議発表 計27件</p>	<p>専門家向け 計24件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nitta, A., Ishikawa, Y., Iegaki, N., Muramatsu, S., Nabeshima, T., Furukawa-Hibi, Y., Uno, K., Miyamoto, Y.: Overexpression of shati in the nucleus accumbens affects the abnormal behavior induced by methamphetamine in mice. The 28<sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 2012, 6, 3-7, Stockholm.</li> <li>2) Nitta, A., Muramatsu, S., Miyamoto, Y.: Lower sensitivity to methamphetamine in accumbal dopamine D2 receptor knockdown mice by using AAV vector. The college of Problems of Drug Dependence, 2012, 6, 9-14, Palm Springs, CA.</li> <li>3) Takaoka, K., Uno, K., Inagaki, R., Nagakura, M., Tamaji, A., Ozaki, N., Miyamoto, Y., Nitta, A.: Involvement of Shati on depression-like behavior in the postpartum period in human and mice. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012, 9, 29-10,2, Kobe.</li> <li>4) Sumi, K., Miyamoto, Y., Ishikawa, Y., Iegaki, N., Muramatsu, S., Hibi, Y., Nabeshima, T., Uno, K., Nitta, A.: The differences of the action of shati between the nucleus accumbens and dorsal striatum on the methamphetamine-indeuced addictive behaviors in mice. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012, 9, 29-10, 2, Kobe.</li> <li>5) Nitta A.: Different effects of shati/nat8l-overexpression on the responses to methamphetamine between in the nucleus accumbens and dorsal striatum in mice. The 3rd International Symposium on Life Science in Toyama — Joint Symposium of ” Physiological roles of novel molecules, related to the psychological and neuronal diseases, and trials for the clinical use” and “Toyama Support Center for Young Principal Investigators in Advanced Life Sciences The special program adopting Tenure-track system” — 2013. 3. 14. Toyama. 【新田淳美が企画を行い、運営は富山大学が行った】</li> <li>6) 新田淳美, 宇野恭介, 日比陽子, 鍋島俊隆, 宮本嘉明.: 統合失調症精神疾患関連の3つの新規遺伝子について. 統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.</li> </ol>

- 7) 入江徹美, 赤池昭紀, 新田淳美.: 国立大学法人薬学部における PBL チュートリアル教育の現状と取り組み. 第 44 回日本医学教育学会大会, 2012, 7, 24-28. 東京.
- 8) 新田淳美, 宇野恭介, 宮本嘉明.: 新規薬物依存関連遺伝子の生理機能の解明および治療開発にむけての研究. 平成 24 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (シンポジウム), 2012, 9, 7-9, 札幌.
- 9) 家垣典幸, 宮本嘉明, 宇野恭介, 日比陽子, 鍋島俊隆, 新田淳美.: マウスにおける Shati 過剰発現は社会行動およびメタンフェタミン反応性に影響する. 第 63 回日本薬理学会北部会, 2012, 9, 14, 新潟
- 10) 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.: 薬物依存の関与するタンパク性分子の発現と機能. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会 (シンポジウム), 2012, 10, 18-20, 宇都宮.
- 11) 石川雄大, 宮本嘉明, 鷺見和之, 家垣典幸, 日比陽子, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美.: シャチの側坐核特異的過剰発現は代謝型グルタミン酸受容体 3 を介してマウスにおけるメタンフェタミン誘発性ドパミン遊離量増加を抑制する. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2012, 10, 18-20, 宇都宮.
- 12) 笹谷晴恵, 林慧洋, 宮本嘉明, 宇野恭介, 手塚康弘, 門田重利, 新田淳美.: マウスうつ様行動に対する GDNF 産生促進作用を介した細辛の効果. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2012, 10, 18-20, 宇都宮.
- 13) 齊鹿絵里子, 宮本嘉明, 村松慎一, 宇野恭介, 新田淳美.: マウス側坐核における精神疾患関連分子 transmembrane protein 168 の過剰発現が行動に与える影響. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2012, 10, 18-20, 宇都宮.
- 14) 家垣典幸, 宮本嘉明, 宇野恭介, 日比陽子, 鍋島俊隆, 新田淳美.: Shati 過剰発現マウスにおける行動解析. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2012, 10, 18-20, 宇都宮.
- 15) 宇野恭介, 長倉美由紀, 玉地亜衣, 鍋島俊隆, 尾崎紀夫, 宮本嘉明, 新田淳美.: 精神疾患患者の血清サンプルにおける新規分子 SHATI 濃度測定法の開発. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会, 2012, 10, 18-20, 宇都宮.

- 16) 新田淳美, 石川雄大, 鷺見和之, 家垣典幸, 宇野恭介, 日比陽子, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宮本嘉明.: マウス側坐核での Shati の過剰発現によるメタンフェタミンの毒性の増強は代謝型グルタミン酸受容体3によって調節されている.フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2012, 10, 25-26, 名古屋.
- 17) 毛利彰宏, 野田幸裕, 松本友里恵, 丹羽美苗, 新田淳美, 山田清文, 古川照栄, 鍋島俊隆.: 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) による精神毒性発現における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の関与. フォーラム 2012 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2012, 10, 25-26, 名古屋.
- 18) 和田淳子, 田辺公一, 新田淳美, 大久保純, 池崎友明, 田中真衣, 村上望, 北条英徳.: モルヒネ塩酸塩注射剤との混合によるオクトレオチド酢酸塩の安定性への影響, 第22回日本医療薬剤師学会, 2017, 10, 27-28, 新潟.
- 19) 大嶋耐之, 灘井雅行, 新田淳美.: 現場に求められる薬剤師像を、現行の薬剤師教育はみたしているか?: 第22回日本医療薬剤師学会(ラウンドテーブル), 2017, 10, 27-28, 新潟.
- 20) 石川雄大, 宮本嘉明, 鷺見和之, 家垣典幸, 日比陽子, 村松慎一, 鍋島俊隆, 宇野恭介, 新田淳美.: マウスにおける Shati/NAT81 のメタンフェタミン応答性作用メカニズムについて. 日本薬学会北陸支部第124回例会, 2012, 11, 18, 富山.
- 21) 鳥海和也, 近藤水生, 永井拓, 毛利彰宏, 古関竹直, 間宮隆吉, 新田淳美, 山田清文, 鍋島俊隆.: SHATI/NAT8L の欠損は側坐核における細胞表面上のドパミン受容体を増加させ、メタンフェタミンによる薬物依存を増悪させる. 第86回日本薬理学会年会, 2013. 3. 21-23, 福岡
- 22) 毛利彰宏, 野田幸裕, 松本友里恵, 丹羽美苗, 新田淳美, 山田清文, 古川昭栄, 鍋島俊隆.: 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) による精神毒性発現における脳由来神経栄養因子 (BDNF) の役割. 第86回日本薬理学会年会, 2013, 3. 21-23, 福岡
- 23) 仲山千佳, 大嶋耐之, 渥美里枝, 加藤文子, 新田淳美.: 薬剤師-患者間のコミュニケーションに関する研究 第1報: コミュニケーション学習プログラムの構築とその学習効果. 第133回日本薬学会年会, 2013.3.27-30, 横浜
- 24) 新田淳美 : PBL チュートリアル教育プログラムの現状と取り組み. 日本薬学会第133年会, 2013, 3, 27-30, 横浜.

様式19 別紙1

	<p>一般向け 計3件</p> <p>1) 新田淳美:「薬物中毒防止について」平成24年度富山大学学生団体アルコール等講習会, 2012, 10, 3, 富山大学.</p> <p>2) 新田淳美:『覚せい剤依存や精神疾患の発症と関係する3つの分子について』薬事研究会主催, 薬事講演会, 2012, 12, 13, 富山.</p> <p>3) 新田淳美:『覚せい剤の怖さ・・・なぜ、手を出すのか、やめられないのか』平成24年度「薬物乱用防止教室」講習会, 富山県教育委員会スポーツ・保健課食育安全班, 2012, 12, 18, 富山.</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1件</p>	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計1件 精神障害の検査方法および検査キット 出願番号: 特願 2013-029643 出願人: 富山大学 新田淳美、宇野恭介、2013年2月19日</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】 <a href="http://www.u-toyama.ac.jp/jp/education/jisedai/index.html">http://www.u-toyama.ac.jp/jp/education/jisedai/index.html</a></p> <p>研究成果発信ブログ:こころの病気を探求する <a href="http://sai-jisedai.jugem.jp/">http://sai-jisedai.jugem.jp/</a></p> <p>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 <a href="http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakuchi/top.html">http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakuchi/top.html</a></p>
<p>国民との科学・ 技術対話の実 施状況</p>	<p>最先端・次世代研究開発プログラム 平成24年度研究成果発表会 (若手研究者養成のために本学が採択を受けている文部科学省の科学技術振興調整費「若手研究者の自立的な研究環境整備促進事業」の成果発表会と同日開催とした) 富山大学五福キャンパス 多目的ホール 平成25年3月14日 参加者71名 研究成果を一般にむけて公表した。 特に、新田淳美がオーガナイズしたセッションでは、精神疾患と遺伝子および遺伝子修飾の関係について、今までの研究成果を含め、講演を行った。 <a href="http://www.u-toyama.ac.jp/education/gp/jisedai/pdf/h24_report.pdf">http://www.u-toyama.ac.jp/education/gp/jisedai/pdf/h24_report.pdf</a></p>
<p>新聞・一般雑誌 等掲載 計1件</p>	<p>心の病関係タンパク質 脳の線条体作用. 2013, 1, 15, 富山新聞</p>
<p>その他</p>	<p>いっちゃんメディコ 富山発 “心の病”治療への研究 <a href="http://www6.knb.ne.jp/medico/">http://www6.knb.ne.jp/medico/</a> (平成24年3月4日16時45分放映、いっちゃんKNB、北日本放送)</p>

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成24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せん

## 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	76,290,000	15,000,000	9,710,000	0
間接経費	30,300,000	22,887,000	4,500,000	2,913,000	0
合計	131,300,000	99,177,000	19,500,000	12,623,000	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	16,731,321	15,000,000	0	31,731,321	26,877,553	4,853,768	0
間接経費	19,655,163	4,500,000	0	24,155,163	20,867,186	3,287,977	0
合計	36,386,484	19,500,000	0	55,886,484	47,744,739	8,141,745	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,474,838	マウス、実験試薬、ペプチド解析装置等
旅費	1,035,225	研究成果発表旅費(横浜、宇都宮等)
謝金・人件費等	3,887,498	研究支援者等
その他	6,479,992	モルモット、マウスを使った実験の外部委託
直接経費計	26,877,553	
間接経費計	20,867,186	
合計	47,744,739	

## 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
一体型高速液体クロマトグラフィー	島津製作所 LC-2010CHT	1	2,992,500	2,992,500	2012/9/27	富山大学
オートインジェクター	エイコム EAS-20S	1	567,000	567,000	2012/10/29	富山大学
恐怖条件付実験装置	メルクエスト FC-M001	1	1,172,850	1,172,850	2012/12/19	富山大学