

Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 72: 184-187

Ritter WS, Simson R, Vaughan Jr HG (1988) Effects of the amount of stimulus information processed on negative event-related potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 69: 244-258

Rolls ET (1998) *The orbitofrontal cortex. The Prefrontal Cortex Executive and Cognitive Functions*, Oxford Press, p67-86

Saykin AJ, Johnson SC, Flashman LA, et al. (1999) Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words: an fMRI study. *Brain*, 122:1963-1971

Strik WK, Fallgatter AJ Pascual-Marqui RD et al (1998) Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroenceph clin Neurophysiol* 108:406-413

山下優一、牧敦、山本剛、小泉英明(2000) 光トポグラフィ技術の将来像, *脳の科学*, 22:1263-1268

#### F. 健康危険情報

特記事項はない。

#### G. 発表(本研究と直接関係するもの)

##### 1. 論文発表

松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航, 三浦伸義, 松本和紀, 山崎尚人: 統合失調症の異種性: オーダーメイド医療を目指して. *脳と精神の医学* 14: 285-291, 2003

Kazunori Matsumoto, Hisato Yamazaki, Masaki Nakamura, Hirotaka Sakai, Nobuyoshi Miura, Tomonori Kato, Shinya Miwa, Takashi Ueno, Hidemitsu Saito, Hiroo Matsuoka: **Reduced word repetition effect in the event-related potentials of**

**thought-disordered patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* (in press)**

##### 2. 学会発表

中村真樹、酒井広隆、松本和紀、斉藤秀光、上埜高志、松岡洋夫、視覚性事象関連電位による意味処理の検討、第32回日本臨床神経生理学会、2002 (東京)

Nakamura M, Miura N, Matsumoto K, Ohmuro N, Ohno T, Sakai H, Osakabe K, Matsuoka H, **Aberrant neural network of implicit memory in schizophrenia, International Congress of Biological Psychiatry Official Pre Congress Meeting, 2003 (Cairns, Australia)**

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項はない。

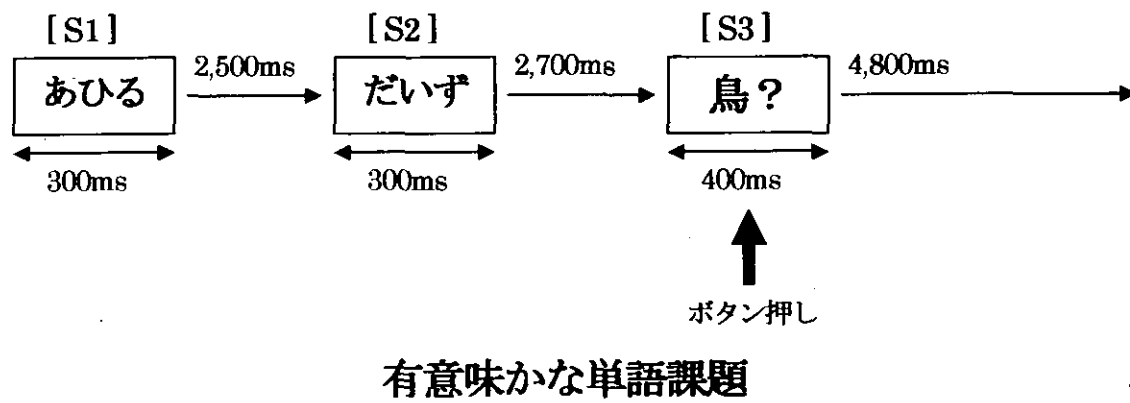
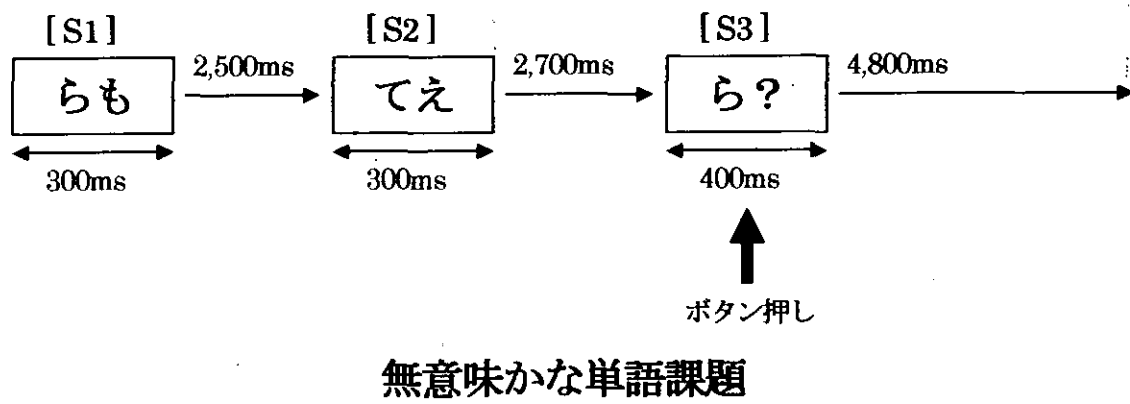
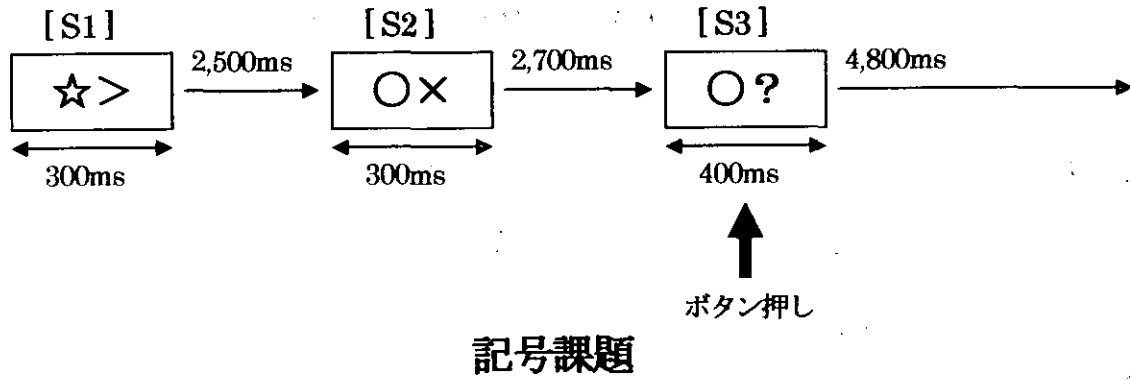


図 1

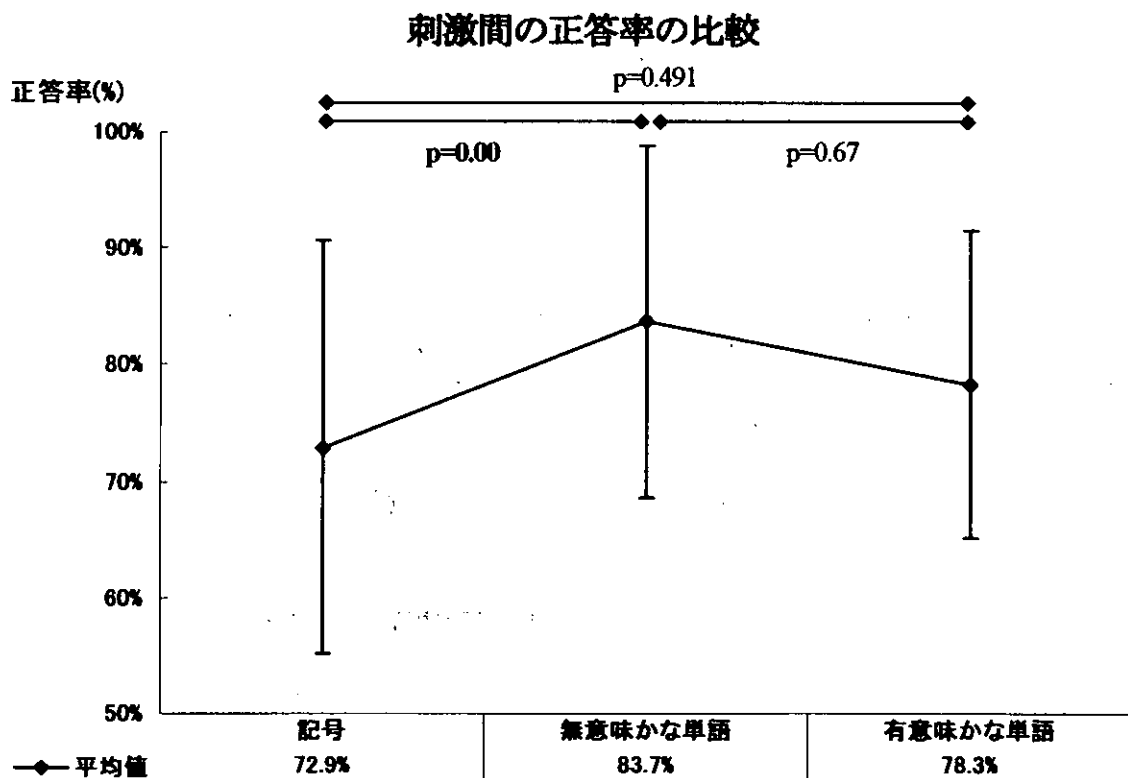
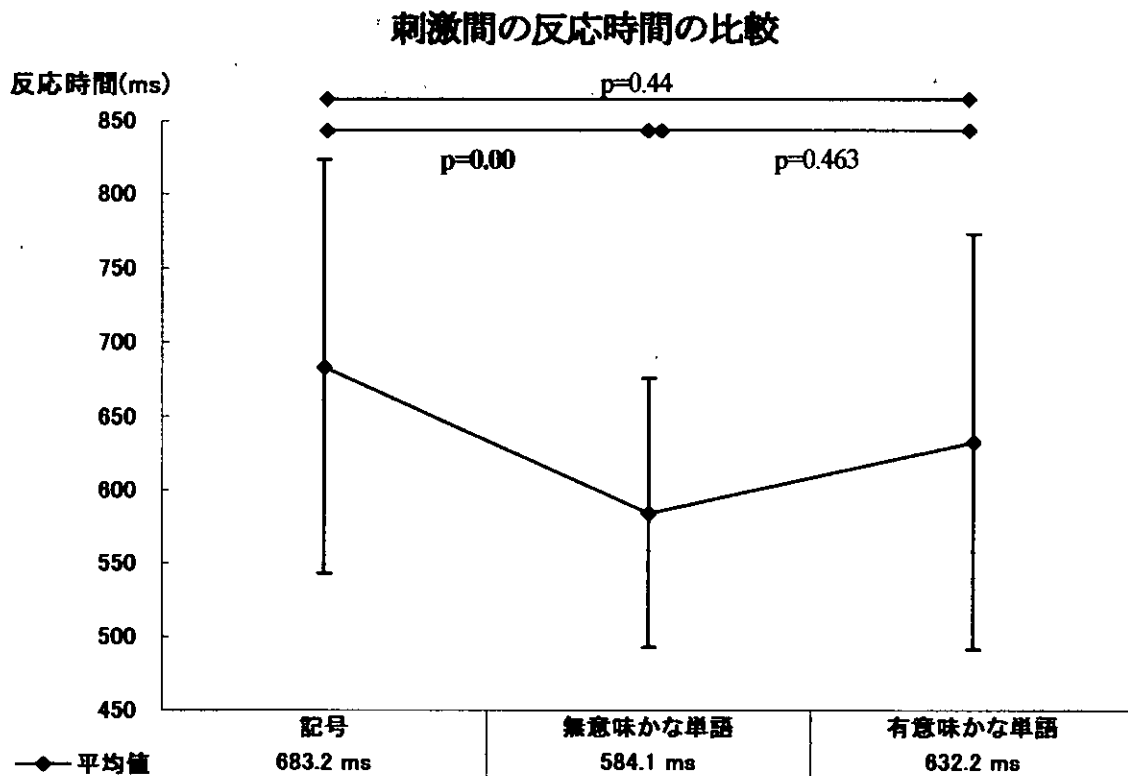
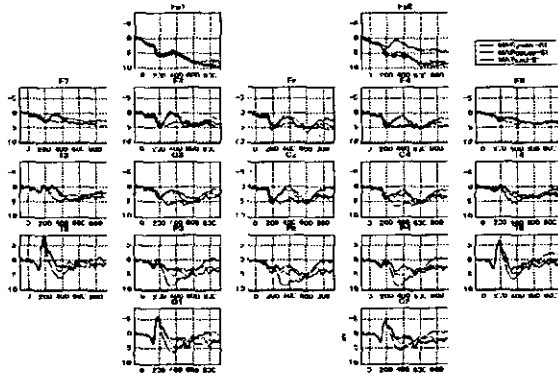


図 2

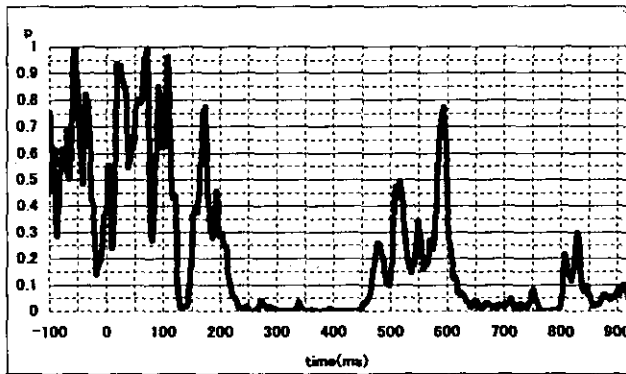
上段：記号刺激と無意味かな単語刺激間の反応時間に有意差が認められる。  
 下段：記号刺激と無意味かな単語刺激間の正答率に有意差が認められる。  
 なお、平均値と標準偏差をグラフ上に示す。

記号、無意味かな単語、有意味かな単語に対する初回提示の ERP 原波形



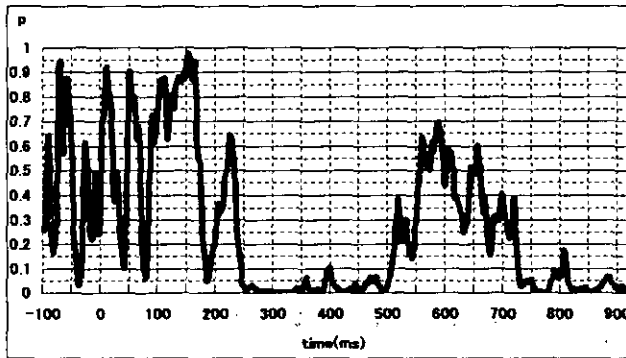
MA:Symbol-S1 : 記号の初回提示に対する原波形  
 MA:Pseudo-S1 : 無意味かな単語の初回提示に対する原波形  
 MA:Word-S1 : 有意味かな単語の初回提示に対する原波形

記号刺激と有意味かな単語刺激の初回提示に対する TANOVA



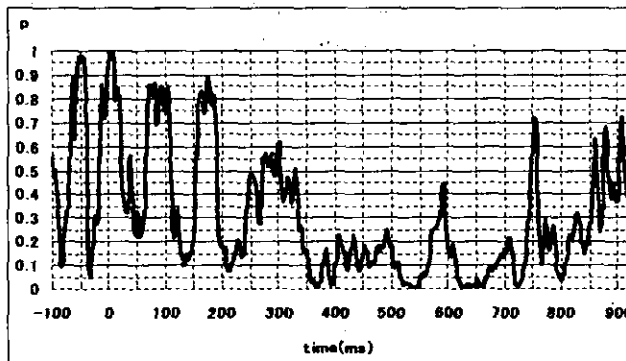
TANOVA の結果、記号と有意味かな単語間に 226-460ms および 632-800ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる

記号刺激と無意味かな単語刺激の初回提示に対する TANOVA



TANOVA の結果、記号と無意味かな単語間に 246-502ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる。

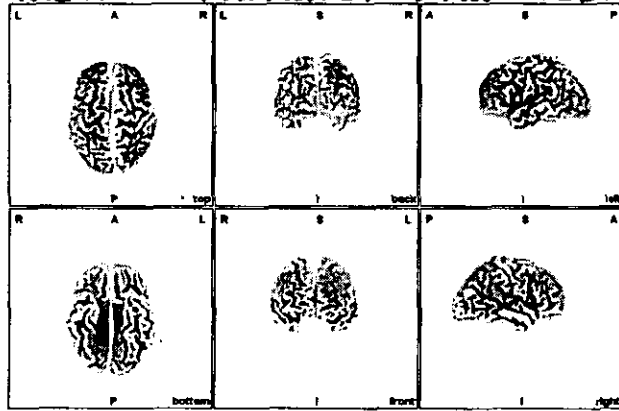
有意味かな単語刺激と無意味かな単語刺激の初回提示に対する TANOVA



有意味かな単語と無意味かな単語間では、全区間において 50ms 以上持続して有意となる区間は認められない。

図 3

**有意義かな単語刺激と記号刺激の比較(226~460ms)**

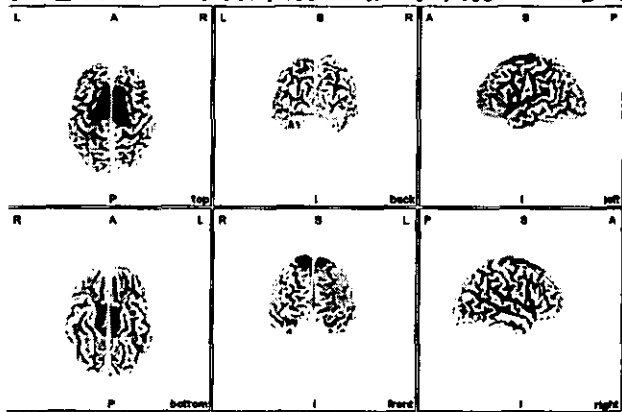


LORETA-KEY L:left, R:right, A:anterior, P:posterior, S:superior, I:inferior  
 SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.14)$

記号刺激に比べ有意義かな単語において両側前頭前野の活動が増強傾向、両側側頭頂葉領域・側頭葉内側面における活動の減弱傾向がみられる。

図 4

**無意味かな単語刺激と記号刺激の比較(246~500ms)**

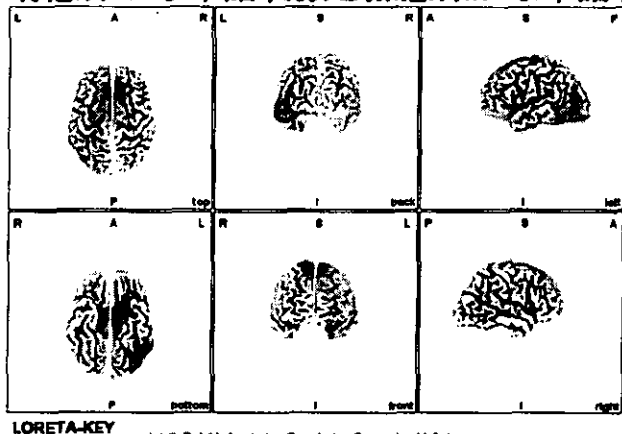


LORETA-KEY L:left, R:right, A:anterior, P:posterior, S:superior, I:inferior  
 SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.18)$

記号刺激に比べ無意味かな単語において右前頭前野の活動の減弱、左前頭前野の活動の増強傾向を認める。

図 5

**有意義かな単語刺激と無意味かな単語刺激の比較(226~460ms)**



LORETA-KEY L:left, R:right, A:anterior, P:posterior, S:superior, I:inferior  
 SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.14)$

無意味かな単語に比べ有意義かな単語において両側前頭前野の活動の増強傾向、両側側頭下面・左後頭側頭領域の減弱傾向がみられる。

図 6

## 記号刺激に対する ERP 原波形比較と TANOVA

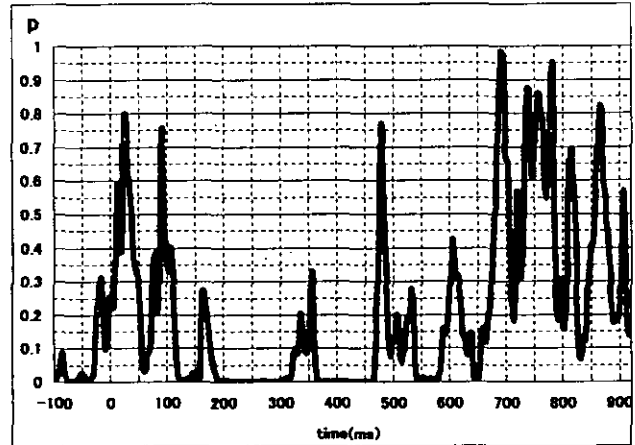
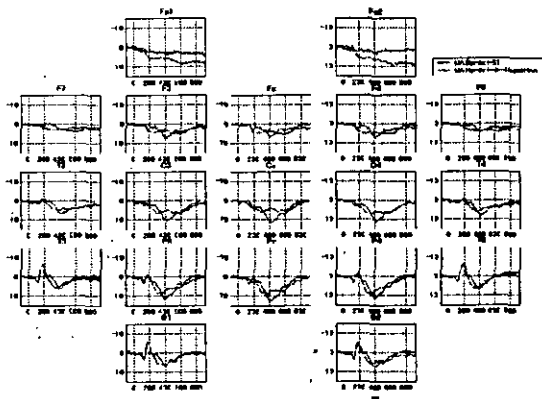


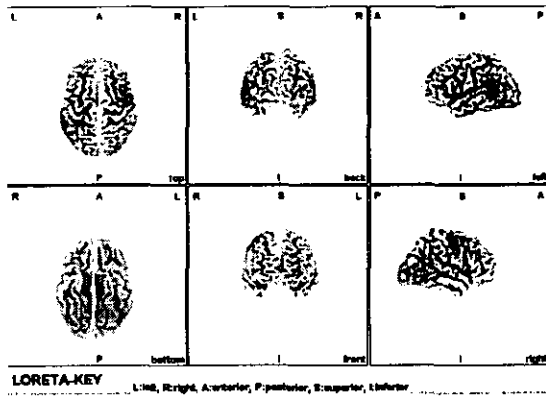
図 7

MA:Symbol-S1 : 記号の初回提示に対する原波形

MA:Symbol-S2-Repetition : 記号の反復提示に対する原波形

TANOVA の結果、182~320ms および 360~466ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる

### 記号刺激における反復効果に関わる部位(182~320ms)

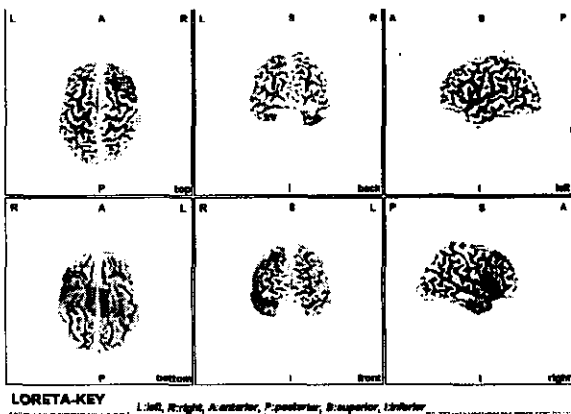


反復刺激に対して右中心前回領域において電位活動が増強し、両側後帯状回および両側側頭後頭領域において減弱傾向がみられる。

SnPM :  $p < 0.05 (t = 3.98)$

図 8

### 記号刺激における反復効果に関わる部位(360~466ms)



反復刺激に対して右下前頭領域、右島部において有意な電気活動の増強が認められる。

SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.19)$

図 9

# 無意味かな単語刺激に対する ERP 原波形比較と TANOVA

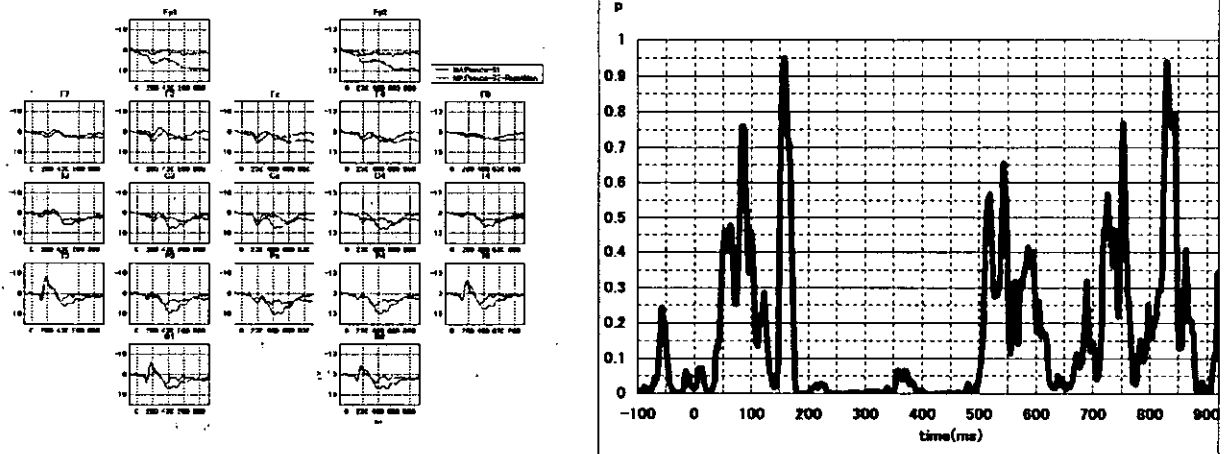


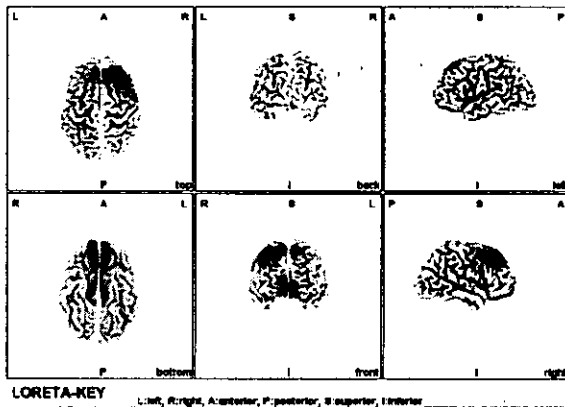
図 10

MA:Pseudo-S1 : 無意味かな単語の初回提示に対する原波形

MA:Pseudo-S2-Repetition : 無意味かな単語の反復提示に対する原波形

TANOVA の結果、176~352ms および 374~500ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる。

## 無意味かな単語刺激における反復刺激に関わる脳部位(176~352ms)

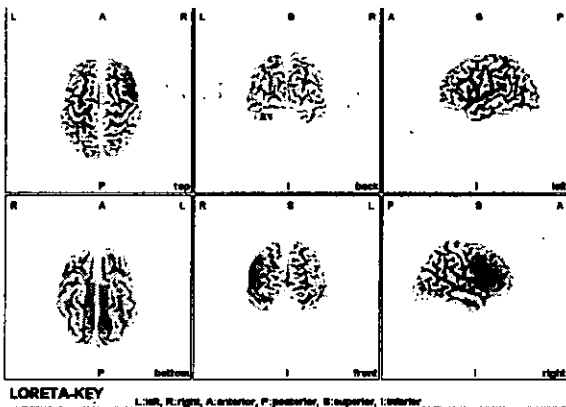


反復刺激に対して両側前頭前野領域で有意に電位活動が増強し、両側前頭前野下面および左前帯状回において有意に電位活動が減弱している。

SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.20)$

図 11

## 無意味かな単語刺激における反復刺激に関わる脳部位(374~500ms)



反復刺激に対して右前頭葉と左優位に側頭後頭下面領域で有意に電位活動が増強している。

SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.10)$

図 12

# 有意かな単語刺激に対する ERP 原波形比較と TANOVA

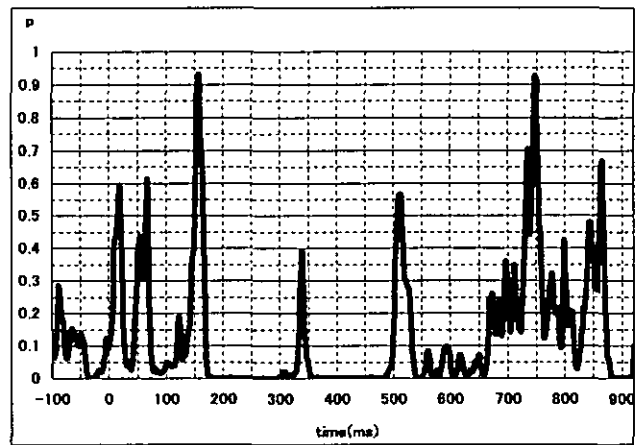
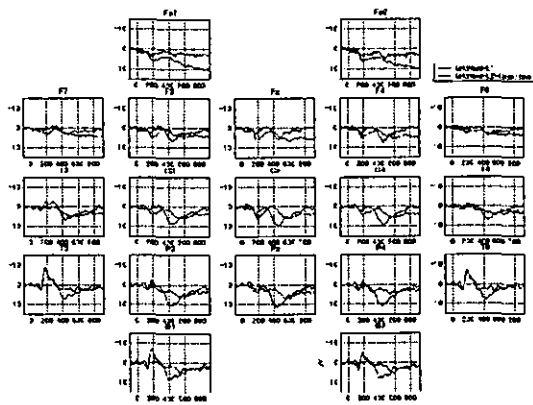
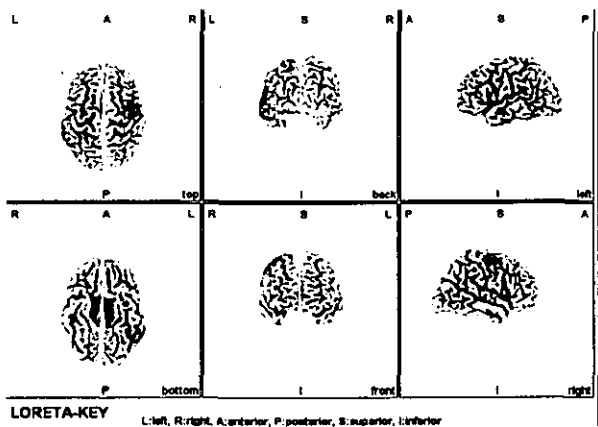


図 13

MA:Word-S1 : 有意な仮名単語の初回提示に対する原波形  
 MA:Word-S2-Repetition : 有意かな単語の反復提示に対する原波形  
 TANOVA の結果、172~328ms および 350~496ms にかけて頭皮上電位マップに有意差が認められる。

## 有意かな単語刺激における反復刺激に関わる脳部位(172~328ms)

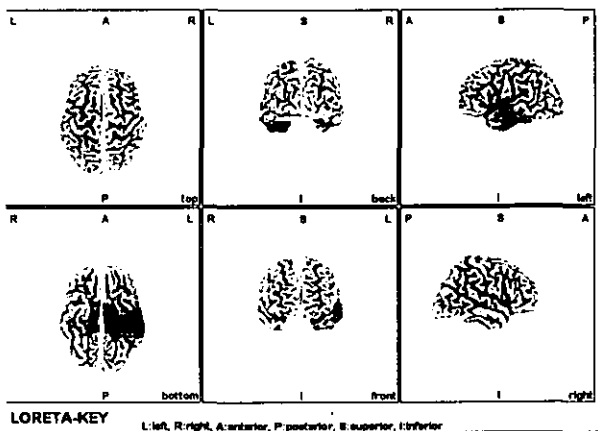


反復刺激に対して右前頭前野において有意に電位活動が増強し、左側頭後頭領域において有意に電位活動が减弱している。

SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.06)$

図 14

## 有意かな単語刺激における反復刺激に関わる脳部位(350~496ms)



反復刺激に対して左側頭葉を中心に有意に電位活動の増強が認められる。

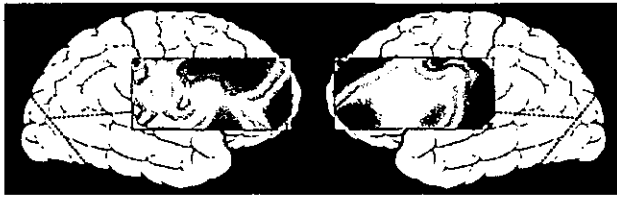
SnPM :  $p < 0.05 (t = 4.09)$

図 15



“心の理論”課題

健常者

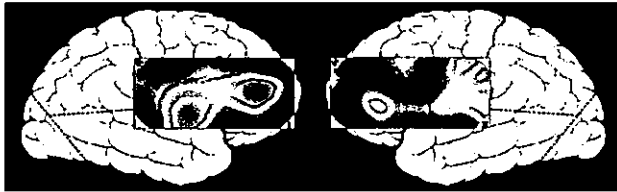


統合失調症

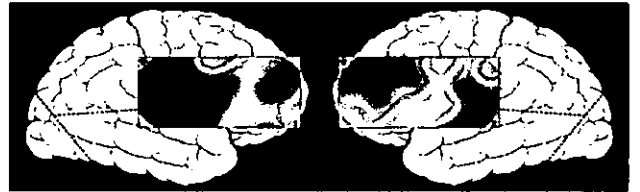


単語記憶課題

健常者

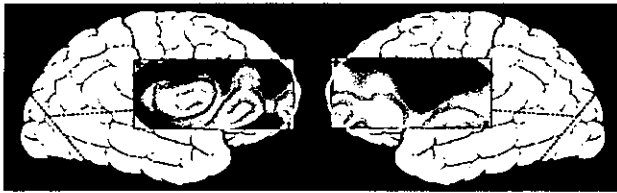


統合失調症



ウィスコンシン・カード分類課題

健常者



統合失調症

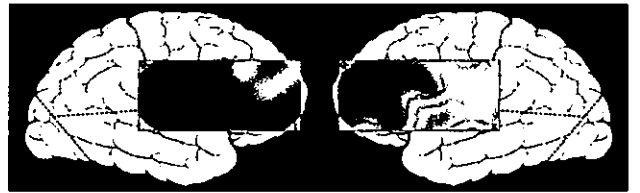


図 16

“心の理論”課題に対して、健常者では両側腹内側前頭前野に血流増加が認められる  
単語記憶課題に対して、健常者では左前頭前野と右前頭前野に血流増加が認められる  
ウィスコンシン・カード分類課題に対して、健常者では両側下前頭前野に血流増加が認められる  
統合失調症患者では、3つの課題すべてに対して前頭野の血流増加はわずかに認める程度である

表 1: 有意かな単語と記号の比較 (220-460ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	
-38	-11	15	-3.0621	left	13	insula	
-38	-25	1	-3.0621	left	22	superior temporal	temporal lobe
-24	-60	8	-2.2769	left	30	posterior cingulate	limbic lobe
-10	-46	1	-2.2769	left	30	parahippocampal	limbic lobe
-17	-60	15	-2.2769	left	31	posterior cingulate	limbic lobe
-24	-95	22	-1.7012	left	18	middle occipital	occipital lobe
-31	-81	22	-1.6488	left	19	middle occipital	occipital lobe
-17	59	22	2.3816	left	10	superior frontal	frontal lobe
-24	45	15	2.2246	left	10	middle frontal	frontal lobe
32	-25	15	-3.3238	right	41	superior temporal	temporal lobe
32	-46	-6	-3.2715	right	37	fusiform	occipital lobe
25	-81	43	-2.3293	right	19	precuneus	parietal lobe
39	31	43	2.3031	right	8	middle frontal	frontal lobe
39	45	22	2.1199	right	10	middle frontal	frontal lobe

p<0.05 t=4.139

significant cluster t=1.4773

表 2: 無意味かな単語と記号の比較 (240-500ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	
-38	45	22	3.1712	left	10	middle frontal	frontal lobe
-17	17	-20	3.1712	left	47	inferior frontal	frontal lobe
11	10	64	-3.5644	right	6	superior frontal	frontal lobe

p<0.05 t=4.1831

significant cluster t=3.1684

表 3: 有意かな単語と無意味かな単語の比較 (220-500ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	
-17	3	-13	-3.7466	left	34	parahippocampal	frontal lobe
-52	-53	-13	-3.4221	left	37	fusiform	temporal lobe
-38	-81	15	-3.3336	left	19	middle occipital	occipital lobe
-38	-74	-13	-3.1271	left	19	fusiform	occipital lobe
-31	10	8	-2.8616	left	13	insula	
-3	17	64	3.5106	left	6	superior frontal	frontal lobe
39	-18	15	-2.5961	right	13	insula	
53	-46	8	-2.4486	right	21	middle temporal	temporal lobe
39	-46	-20	-2.4191	right	37	fusiform	temporal lobe
32	-46	-6	-2.3896	right	20	fusiform	temporal lobe
46	52	-6	1.5635	right	10	middle frontal	frontal lobe

p<0.05 t=4.1437

significant cluster t=1.2489

表 4: 記号における反復効果 (182-320ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	
-59	-53	22	-3.4999	left	40	supramarginal	temporal lobe
-31	-25	8	-3.2794	left	41	transverse temporal	temporal lobe
-17	-60	15	-2.9763	left	31	posterior cingulate	limbic lobe
18	-53	15	-3.0590	right	30	posterior cingulate	limbic lobe
53	-46	8	-3.0314	right	21	middle temporal	temporal lobe
46	-81	-6	-2.7283	right	18	middle occipital	occipital lobe
39	-88	1	-2.7283	right	18	middle occipital	occipital lobe
32	-95	8	-2.7283	right	18	middle occipital	occipital lobe
32	-88	1	-2.7283	right	18	middle occipital	occipital lobe
39	-81	8	-2.7283	right	19	middle occipital	occipital lobe
32	-88	8	-2.7283	right	19	middle occipital	occipital lobe
32	-39	-13	-2.5905	right	20	fusiform	temporal lobe
25	-39	-13	-2.5905	right	37	fusiform	temporal lobe
53	-11	50	3.3897	right	3	postcentral	parietal lobe
46	-4	57	3.3897	right	6	precentral	frontal lobe
53	-4	50	3.3897	right	6	precentral	frontal lobe

p<0.05 t=3.9819                      significant cluster t=2.3332

表 5: 記号における反復効果(360-466ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	
53	10	15	5.2249	right	44	inferior frontal	frontal lobe
25	17	50	5.0192	right	8	superior frontal	frontal lobe
32	10	8	4.9781	right	13	insula	
39	10	8	4.9781	right	44	inferior frontal	frontal lobe
39	31	43	4.1964	right	8	middle frontal	frontal lobe

p<0.05 t=4.1859                      significant cluster t=4.0638

表6: 無意味かな単語における反復効果(176-352ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	area
-3	38	1	-4.8383	left	24	anterior cingulate	limbic lobe
-3	31	-6	-4.8383	left	32	anterior cingulate	limbic lobe
-17	31	57	5.5439	left	6	superior frontal	frontal lobe
-10	31	57	5.5439	left	6	superior frontal	frontal lobe
11	45	-6	-4.8887	right	10	medial frontal	frontal lobe
11	38	-6	-4.8887	right	10	medial frontal	frontal lobe
11	66	8	-4.8383	right	10	medial frontal	frontal lobe
4	66	8	-4.8383	right	10	medial frontal	frontal lobe
11	59	8	-4.8383	right	10	medial frontal	frontal lobe
4	45	-20	-4.7879	right	11	orbital	frontal lobe
4	38	-20	-4.7879	right	11	orbital	frontal lobe
11	59	-20	-4.7375	right	11	superior frontal	frontal lobe
25	24	50	6.4007	right	8	superior frontal	frontal lobe
39	3	50	4.6367	right	6	middle frontal	frontal lobe
60	-4	36	4.5863	right	6	precentral	frontal lobe

p<0.05 t=4.1969

significant cluster t=6.4007

表7: 無意味かな単語における反復効果(374-500ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	area
-17	-53	1	4.6787	left	18	lingual	occipital lobe
-10	-46	1	4.6787	left	30	parahippocampal	limbic lobe
-38	-25	-27	3.1064	left	20	fusiform	temporal lobe
-38	-25	-20	3.1064	left	36	parahippocampal	limbic lobe
-3	-4	29	1.9942	left	24	anterior cingulate	limbic lobe
-24	-102	-6	1.8408	left	18	lingual	occipital lobe
-24	-102	1	1.8408	left	18	cuneus	occipital lobe
-45	-4	43	1.6107	left	6	precentral	frontal lobe
60	3	29	4.8705	right	6	precentral	frontal lobe
60	17	22	4.6787	right	45	inferior frontal	frontal lobe
39	-4	15	4.2952	right	13	insula	
18	-32	-6	4.1035	right	28	parahippocampal	limbic lobe
4	-53	8	4.1035	right	30	posterior cingulate	limbic lobe
18	-32	-13	4.1035	right	36	parahippocampal	limbic lobe
60	-18	-27	3.2981	right	20	fusiform	temporal lobe
53	-74	15	1.9942	right	19	middle occipital	occipital lobe
53	-67	15	1.9942	right	39	middle temporal	temporal lobe
32	-95	8	1.9559	right	18	middle occipital	occipital lobe

p<0.05 t=4.1003

significant cluster t=0.5412

表8: 有意味かな単語における反復効果(172-328ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	area
-52	-46	8	-4.7618	left	21	middle temporal	temporal lobe
46	-4	57	4.7860	right	6	precentral	frontal lobe
39	-4	57	4.7860	right	6	precentral	frontal lobe

p<0.05 t=4.0558

significant cluster t=4.786

表9: 有意味かな単語における反復効果(350-496ms)

TX	TY	TZ	Value	side	BA	area	area
-45	-25	-27	6.1125	left	20	inferior temporal	temporal lobe
-24	-25	-27	5.7275	left	35	parahippocampal	limbic lobe
-45	-11	-6	5.6312	left	22	superior temporal	temporal lobe
25	-32	-6	5.1499	right	27	parahippocampal	limbic lobe
53	-25	-27	4.0910	right	20	fusiform	temporal lobe
53	-18	-6	3.8023	right	21	middle temporal	temporal lobe

p<0.05 t=4.0893

significant cluster t=3.3958



遺伝子改変動物を用いた統合失調症の分子遺伝学的研究

分担研究者：曾良一郎 東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野

研究協力者：山下元康、福島攝、近江香予、小原可久、仲 真樹、畑 春実、

渡辺 秀和、沼知陽太郎、小林秀昭

研究要旨

統合失調症におけるプレパルス・インヒビション (PPI) の減弱は感覚運動情報処理過程の異常を反映していると考えられている。PPI の障害は、動物モデルにおいても様々な薬理的・環境的処置によって、ヒトと同様の測定系で再現できる。薬理的 PPI 障害モデルの中でも 1) 覚せい剤などの中枢ドーパミン (DA) 神経系作動薬は、ヒトにおいて統合失調症類似の症状を引き起こすこと、2) この PPI 障害は、DA 受容体拮抗薬である抗精神病薬によって回復すること、などから、DA 神経系は、統合失調症の感覚運動情報制御障害の原因となる神経系の有力な候補のひとつである。

我々は覚せい剤の標的分子である、DA トランスポーター(DAT)を遺伝的に欠損させたノックアウト(KO)マウスを作成した。DAT-KO マウスでは再取り込み部位の消失により細胞外 DA が著しく増加し、DA 神経伝達が大きく変化している。昨年度、我々は DAT-KO マウスにおける PPI の障害を見だし、統合失調症の感覚運動情報処理障害の動物モデルとしての可能性について報告した。

本年度は、セロトニン (5-HT) 神経伝達を変化させる幻覚誘発薬が PPI を障害すること、非定型抗精神病薬が DA とセロトニン (5-HT) 受容体両者の拮抗作用を併せ持つことから、モノアミン神経系のもう一つの主要な 5-HT 神経系と DA、5-HT 神経回路の相互作用に着目した。

まず、5-HT 神経伝達が増加しているセロトニントランスポーター(SERT)の KO マウスを作成し、PPI を測定したところ野生型と比べ異常を認めないという興味深い結果を得た。続いて、DAT/SERT ダブル KO マウスを作成、PPI を測定したところ、驚くべきことに野生型と比べ PPI の変化を認めなかった。DAT/SERT のダブル KO マウスにおける DA、5-HT 神経伝達はいずれも著しく亢進したままである事実と考え合わせると、PPI を減弱させる過剰な DA 神経伝達に、単独では PPI に影響を与えない過剰な 5-HT 神経伝達に加わると PPI が回復することが示唆された。

更に、臨床的に使用される抗精神病薬が全てドーパミン D2 受容体阻害作用を有することから、上述した DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT ダブル KO マウスに対する選択的 D2 受容体阻害薬 raclopride を用いて PPI の変化を解析した。その結果、D2 受容体遮断は、DA 神経伝達が過剰の際には PPI 障害を回復させること、5-HT 神経伝達が過剰の際には PPI を増強させること、両方の神経伝達が過剰の際にも PPI を増強させること、などが各々示唆された。

以上の結果から次のように考察した。1) DAT-KO マウスにおける PPI 障害と D2 受容体遮断による PPI 回復は、統合失調症の感覚運動情報制御障害を研究する上で有用なモデルとなる、2) PPI の調節には、DA、5-HT 神経伝達の変化が相互に作用しており、モノアミントランスポーター欠損マウスは両者の相互作用を解明していく上で有用なツールとなる。今後はこれらの動物モデルを用いて、非定型抗精神病薬を含む既知、新規の抗精神病薬の効果の解析等を行っていきたい。

## A. 研究目的

統合失調症の病態に関しては、ドーパミン(DA)仮説をはじめとしてモノアミン神経伝達の関与が想定されているものの、十分には解明されていない[2, 11, 17]。モノアミントランスポーター欠損マウスはモノアミン神経伝達に変異していることから、統合失調症の病態を解明する上で有用な動物モデルになる可能性が考えられる。

細胞膜モノアミントランスポーターはドーパミン(DA)、ノルエピネフリン、セロトニン(5-HT)作動性神経系の前シナプス神経終末の細胞膜に存在する[16]。モノアミントランスポーターは、神経終末から放出されたモノアミンを神経終末に再取り込みし、神経伝達を終了させる。モノアミン受容体には多数のサブタイプが存在するが、細胞膜モノアミントランスポーターは各モノアミンに一種類しかないことから、モノアミン神経伝達の制御には極めて重要な役割を果たすと考えられる。

我々はドーパミントランスポーター(DAT)およびセロトニントランスポーター(SERT)遺伝子の発現を欠損させたノックアウトマウス(KO)を作成し、行動解析を行った。DAT KO マウス及び DAT/SERT ダブル KO マウスは活発な自発運動量を呈すること、後者のコカイン報酬が消失していること、などを報告した [1, 5-7, 9, 13, 14]。

本研究では DAT/SERT KO マウスを用いて、統合失調症等で見られる感覚運動情報制御障害の指標のひとつであるプレパルス・インヒビション(PPI)[3]の変化について検討した。

## B. 研究方法

全ての実験は東北大学大学院医学系研究科動物実験委員会の承認を得て行った。

C57B6/129SV 混合遺伝背景の DAT-KO、SERT-KO、DAT/SERT-KO マウス[13]を施設内で繁殖させ、4 週齢又は 5 週齢を雄雌混合

で用いた。KO マウス遺伝型判別は、尻尾断片組織からゲノム DNA を抽出し、PCR 法にて判別した。

薬剤投与時は、raclopride 3.0 mg/kg または saline を PPI 測定 5 分前に腹腔内投与した。

PPI の測定装置は SD Instruments 社の驚愕刺激反応装置を用いた。最初に、マウスをチャンバー内に入れ 70dB のホワイトノイズの下で 5 分間馴化後、プレパルス+驚愕刺激、驚愕刺激のみ、ホワイトノイズのみのセッションを 15 秒間隔で 50 回行った。プレパルス+驚愕刺激では、プレパルスとして 73,76,79dB を 20ms 提示、100ms 後に驚愕刺激として 120dB を 40ms 提示した。驚愕反応の記録は驚愕刺激と同時に開始し、100ms 間とした。

PPI は、次の計算式で計算した。
$$PPI(\%)=100-\frac{\{(\text{プレパルス+驚愕刺激後の驚愕反応})-(\text{非刺激時の反応})\}}{\{(\text{驚愕刺激のみ後の驚愕反応})-(\text{非刺激時の反応})\}}\times 100.$$

## C. 研究結果

1) DAT/SERT 欠損マウスにおける PPI(Fig.1)

4 週齢の野生型、DAT 単独欠損、SERT 単独欠損、DAT/SERT ダブル欠損マウスを用いて、各遺伝型による PPI の比較を Fig.1 に示した。野生型の+3dB, +6dB, +9dB のプレパルス施行時の PPI はそれぞれ平均値+標準誤差(以下同様)で  $5\pm 3.0\%$ ,  $18\pm 3.3\%$ ,  $30\pm 3.7\%$  であるのに対して、DAT 単独欠損マウスではそれぞれ  $0.9\pm 4.4\%$ ,  $-1.5\pm 4.9\%$ ,  $16\pm 3.9\%$  と PPI の減弱傾向が認められ、+6dB では野生型に比べ、有意に減弱が認められた ( $p < 0.05$ )。SERT 単独欠損マウスでは、PPI は各プレパルスで  $9.5\pm 2.7\%$ ,  $21\pm 3.3\%$ ,  $35\pm 2.8\%$  と減弱は認められず、野生型と変わらなかった。DAT/SERT ダブル欠損マウスでも PPI は各

プレパルスで  $2\pm 5.6\%$ ,  $9\pm 6.0\%$ ,  $26\pm 5.0\%$  となり、DAT 単独欠損マウスでみられたような PPI の減弱は認められなかった。

## 2) DAT/SERT 欠損マウスにおける驚愕反応 (Fig.2)

体重あたりの驚愕反応の違いを比較した結果を Fig.2 に示した。その結果、体重あたりの驚愕反応は、SERT 単独欠損マウスと DAT/SERT ダブル欠損マウスで野生型と比べ低下が認められるものの ( $p < 0.01$ )、DAT 単独欠損マウスとの間での有意差は認められなかった。

## 3) DAT/SERT 欠損マウスの PPI に対する raclopride 投与 (Fig.3)

5 週齢の野生型、DAT 単独欠損、SERT 単独欠損、DAT/SERT ダブル欠損マウスに対して、選択的ドーパミン D2 受容体阻害薬である raclopride 投与時の PPI を測定した (Fig.3)。raclopride 投与群は生食投与群と比較して DAT 単独欠損マウスで %PPI の回復傾向 ( $p < 0.1$ )、SERT 単独欠損マウスと DAT/SERT ダブル欠損マウスで %PPI の有意な増強 ( $p < 0.05$ ) を認めた。

## D. 考察

我々の作製した DAT 単独欠損マウス [14] は、DA 再取り込み作用を担う DAT を欠損しているため、統合失調症のモノアミン仮説を検証する上で重要なツールである。DAT 単独欠損マウスでは PPI が障害されていた。驚愕反応の結果から floor effect や ceiling effect [15] を除外できるため、この PPI の障害は、感覚運動情報制御の障害であると考えられ、Ralph らの報告 [10] と一致した。更に、DAT 単独欠損マウスにおける PPI 障害が、選択的ドーパミン D2 受容体阻害薬である raclopride で回復したことから、DAT 単独欠損マウスにおける PPI 障害効果は少なくとも D2 受容体を介していることが明らかとなった。

以上の結果から、DAT 単独欠損マウスは、統合失調症のモノアミン仮説に基づく感覚運動情報制御障害と抗精神病薬作用を研究するうえで有用なモデルであると考えられた。

これに対して、SERT 単独欠損マウスでは PPI の障害を認めなかった。幻覚誘発薬や一部のセロトニン受容体作動薬の投与は PPI を障害するが [4]、SERT 阻害薬であるフルオキセチン投与は PPI の障害を認めない [8] と報告されており、今回の結果は、細胞外セロトニン濃度が慢性的に増加している状態では PPI の障害を引き起こさない可能性が示唆された。

次に、DAT/SERT ダブル欠損マウスの PPI について調べた結果、野生型マウスと比較して有意な PPI 障害を認めなかった。DAT/SERT ダブル欠損マウスの細胞外ドーパミン濃度、細胞外セロトニン濃度は、それぞれの単独欠損マウスと同様にいずれも野生型マウスの約 10 倍である [1, 12, 13]。つまり、PPI を障害する DA 神経伝達過剰状態に 5-HT 神経伝達過剰状態が加わると PPI の障害効果が消失することが示唆され、マウスの PPI には、感覚運動情報制御における DA 神経系と 5-HT 神経系の神経伝達の変化における相互作用が存在すると考えられた。

上述の DA 神経系と 5-HT 神経系の相互作用を考える上で raclopride 投与の結果は更に興味深い。DAT/SERT ダブル欠損マウスにおける PPI 増強は、前述した DA 神経伝達過剰の D2 受容体遮断による増強と解釈できる可能性があるが、SERT 単独欠損マウスにおける PPI 増強はこれだけでは説明困難である。ここでは、SERT 単独欠損により DA 神経伝達自体が変化したか、D2 受容体遮断が 5-HT 神経伝達過剰状態における 5-HT 神経伝達自体に影響を及ぼした可能性を考えなければならないだろう。

いずれにせよ、感覚運動情報制御におけるドーパミン神経系とセロトニン神経系は複雑



な相互作用を有することが示唆された。

#### E. 結論

最初に、DAT 単独欠損マウスにおける PPI 障害と D2 受容体遮断による PPI 回復を報告して、DAT 単独欠損マウスの統合失調症における感覚運動情報制御障害を研究する上での有用性を考察した。次に、PPI の制御には、DA、5-HT 神経伝達の変化が相互に作用していることを SERT 単独欠損マウス、DAT/SERT ダブル欠損マウスを用いて報告し、モノアミントランスポーター欠損マウスは両者の相互作用を解明していく上で有用なツールである可能性を示した。今後はこれらの動物モデルを用いて、非定型抗精神病薬を含む既知、新規の抗精神病薬の効果の解析等を予定している。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### 文 献

1. 曾良一郎, 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 井手聡一郎, Uhl G, 沼知陽太郎, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆 (2002) モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるメタンフェタミン逆耐性. 精神薬療研究年報 35:
2. 糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦 (2004) DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に関与する遺伝子の研究. 精神神経学雑誌 106:
3. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L (1978) Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15:
4. Dulawa S, Geyer M (1996) *Psychopharmacology of prepulse inhibition in mice*. *Chin J Physiol* 39:
5. Hall F, Sora I, Drgonova J, Li X, Goeb M, Murphy D, Lesch K, Caron M, Tecott Laurence H, Hen R, Uhl G (in press) The molecular mechanisms underlying the rewarding effects of cocaine. *Ann NY Acad Sci*
6. Hall F, Sora I, Uhl G (2003) Sex-dependent modulation of ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28:
7. Hironaka N, Ikeda K, Sora I, Uhl G, Niki H (in press) Food-reinforced operant behavior in dopamine transporter knockout mice: enhanced resistance to extinction. *Ann NY Acad Sci*
8. Martinez D, Geyer M (1997) Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacology* 16:
9. Murphy D, Uhl G, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall F, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch K (2003) Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2:
10. Ralph R, Paulus M, Fumagalli F, Caron M, Geyer M (2001) Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knockout mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci* 21:
11. Sato M, Numachi Y, Hamamura T

- (1992) Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 18:
12. Shen H, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto H, Yamamoto T, Lesch K, Murphy D, Hall F, Uhl G, Sora I (in press) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*
  13. Sora I, Hall F, Andrews A, Itokawa M, Li X, Wei H, Wichems C, Lesch K, Murphy D, Uhl G (2001) Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:
  14. Sora I, Wichems C, Takahashi N, Li X, Zeng Z, Revay R, Lesch K, Murphy D, Uhl G (1998) Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:
  15. Swerdlow N, Braff D, Geyer M (2000) Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behavioural Pharmacology* 11:
  16. Uhl G (1992) Neurotransmitter transporters (plus): a promising new gene family. *Trends Neurosci* 15:
  17. Ujike H, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Sora I, Iyo M, Katsu T, Nomura A, Nakata K, Ozaki N (2003) Nine or fewer repeat alleles in VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene is a strong risk factor for prolonged methamphetamine psychosis. *Pharmacogenomics J* 3:
- G. 研究発表
- 1) 国内
    - (1) 総説 5
      1. 沼知陽太郎, 吉田寿美子, 曾良一郎. うつと不安の共通因子. *Bulletin of Depression and Anxiety* 1: 8-11 (2003)
      2. 曾良一郎, 小林秀明. カテコラミントランスポーターと高次神経機能. *自律神経* 40: 238-243 (2003)
      3. 糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦. DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に関する遺伝子の研究. *精神神経学雑誌* 106(1): 42-48 (2004)
      4. 沼知陽太郎, 吉田寿美子, 曾良一郎, 佐藤光源. 覚醒剤の体内動態と脳内分布. *Clinical Neuroscience* 22(6), in press
      5. 沼知陽太郎, 吉田寿美子, 曾良一郎, 佐藤光源. ストレス逆耐性仮説: こころの臨床, 17 巻増刊号第 2 版, in press
    1. 学会発表
      - (1) 特別講演・シンポジウム 8
        1. 糸川昌成, 新井誠, 氏家寛, 曾良一郎, 吉川武男, 池田和彦. DNA マイクロアレイを出発点とした統合失調症の病態に関する遺伝子の研究. シンポジウム; ポストゲノム時代の精神疾患の遺伝子研究, 第 99 回日本精神神経学会総会, 東京, [2003/5/28-30]
        2. 曾良一郎. 精神神経疾患の仮説と最新モデル研究 モノアミン神経伝達変異マウスモデル. 新潟神経学夏期セミナー, 新

- 湯 [2003/7/17]
3. 曾良一郎. 教育講演: オピオイド受容体の分子生物学. 日本ペインクリニック学会第37回大会, 仙台 [2003/7/25]
  4. Ikeda K, Sora I, Takamatsu Y, Takahashi Y, Niki H. Roles of opioid and dopamine systems in intracranial self-stimulation. シンポジウム; Aspects of Emotion: From Molecules to Behavior, 第26回日本神経科学大会, 名古屋 [2003/07/25]
  5. 曾良一郎, 畑春実, 渡邊秀和, 井手聡一郎. オピオイド受容体遺伝子多型と神経精神疾患. シンポジウム; オピオイドの新しい分子標的とゲノム解析, 第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2003/9/6]
  6. 井手聡一郎, 小林秀昭, 田中慶子, 沈昊偉, 氏家寛, 関根良統, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 伊豫雅臣, 糸川昌成, 池田和隆, 曾良一郎.  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型と覚醒剤依存との相関. シンポジウム; オピオイド研究の進歩と展望, 第24回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 東京 [2003/9/6]
  7. 曾良一郎. モノアミンと情動・報酬行動: モノアミントランスポーターノックアウトマウスの行動解析. 国立遺伝学研究所一動物行動の遺伝学「モノアミンと行動制御」一研究会, 東京 [2004/1/13]
  8. 曾良一郎, 沈昊偉, 小林秀昭, 池田和隆, 沼知陽太郎. モノアミン神経伝達と精神疾患. シンポジウム; 新しい精神疾患治療薬の開発に向けて: ゲノム戦略から薬理学研究への応用, 第77回日本薬理学会年会, 大阪 [2004/3/8]
- (2) 一般学会発表 14
1. Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study of MAO-A gene polymorphism in methamphetamine psychosis. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/16]
  2. 新井誠, 糸川昌成, 新井麻友美, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症と NCAM 遺伝子多型との関連研究. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
  3. 糸川昌成, 新井誠, 吉川愛造, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 統合失調症におけるニューロペプチドロペプチド Y の遺伝子解析. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
  4. 新井誠, 糸川昌成, 新井麻友美, 加藤修平, 尾形容子, 羽賀誠一, 山田和男, 豊田倫子, 氏家寛, 曾良一郎, 池田和彦, 吉川武男. 気分障害と NCAM 遺伝子多型との関連研究. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/17]
  5. 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 山下元康, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるメタフェタミン逆耐. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/18]
  6. 小林秀昭, 沼知陽太郎, 任海学, 沈昊偉, 萩野洋子, 山本秀子, 池田和隆, 近江香子, 山下元康, 那波宏之, 曾良一郎. モノアミントランスポーター欠損マウスにおけるプレパルス・インヒビション. 第25回日本生物学的精神医学会, 金沢 [2003/04/18]
  7. 鈴木敦子, 中村和彦, 関根吉統, 長田奈穂子, 竹林淳和, 三辺義雄, 竹井教

- 使, 鈴木勝昭, 岩田泰秀, 河合正好, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 稲田俊也, 原野陸正, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 曾良一郎, 氏家寛, 森則夫, 薬物依存ゲノム解析研究グループ(JGIDA, Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚せい剤精神病における MOA-A の相関研究. 第 30 回日本脳科学会, 久留米 [2003/06/6-7]
8. 沈昊偉, 小林秀昭, 萩野洋子, 沼知陽太郎, 山下元康, 近江香予, 井手聡一郎, 山本敏文, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. 統合失調症動物モデルにおけるセロトニン神経伝達-プレパルス・インヒビション及びメタンフェタミン逆耐性を用いた検討. 第 7 回神経伝達物質研究会, 東京 [2003/8/9]
9. 内村直尚, 原野陸生, 安陪等思, 石橋正彦, 飯田信夫, 田中得雄, 前田久雄, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 稲田俊也, 尾崎紀夫, 氏家寛, 薬物依存ゲノム解析研究グループ (JGIDA Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse). 覚せい剤精神病患者における DRD2 遺伝子 TaqI A 多型と脳 MRI 画像所見の相関研究. 第 15 回アルコール精神医学会, 京都 [2003/09/5-6]
10. 氏家寛, 勝強志, 野村晃, 稲田俊也, 原野陸生, 小宮山徳太郎, 山田光彦, 関根吉統, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫. ドーパミン関連遺伝子多型は覚せい剤精神病の治療予後の予測因子となる. 第 13 回日本臨床精神神経薬理学会, 弘前 [2003/10/1-3]
11. 沈昊偉, 萩野洋子, 小林秀昭, 福島攝, 山本秀子, 沼知陽太郎, 池田和隆, 曾良一郎. Fluoxetine によるセロトニントランスポーターに依存しない前頭前野皮質細胞外ドーパミンの変化. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
12. 小林秀昭, 山下元康, 近江香予, 福島攝, 小原可久, 任海学, 沈昊偉, 山本秀子, 池田和隆, 那波宏之, 沼知陽太郎, 曾良一郎. プレパルス・インヒビションにおけるドーパミン・セロトニン神経伝達の相互作用. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
13. 沼知陽太郎, 小原可久, 山下元康, 近江香予, 福島攝, 畑春実, 沈昊偉, 小林秀昭, 山本秀子, 池田和隆, 曾良一郎. メタンフェタミンの神経毒性、体温変化におけるドーパミン・セロトニン神経伝達の関与. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会, 奈良 [2003/10/8-10]
14. 山田寛明, 曾良一郎, 下山恵美. ミューオピオイド受容体ノックアウトマウスにおけるモルヒネの鎮痛効果. 第 25 回日本疼痛学会, 東京 [2003/12/6]
- 2) 海外
1. 論文発表
- (1) 原著 20
1. Hall FS, Sora I, Uhl GR. Sex-dependent modulation of ethanol consumption in vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) and dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 620-628 (2003)
2. Hall FS, Li XF, Goeb M, Roff R, Hoggatt H, Sora I, Uhl GR. Congenic C57BL/6 mu opiate receptor (MOR) knockout mice: baseline and opiate effects. *Genes Brain Behav* 2: 114-121 (2003)
3. Yuyama K, Yamamoto H, Nakamura K, Nishizaki I, Yamakuni T, Si-Young