

3. Effects of MK-801 on protein translocation in the frontal cortex

(Yong Sik Kim, Se Hyun Kim, Korea)

NMDA 受容体アンタゴニストの MK-801 の反復注射は p70S6K-S6/eIF4B 回路の調整不全を惹起し、前頭部のタンパクの移動を障害する。タンパクの生成の異常は脳の発達期のシグナル伝達を傷害し、統合失調症と相同の行動異常を生じる。Yong Sik Kim と Se Hyun Kim ら⁸⁾ の知見では MK-801 は前頭部で p70S6K-S6/eIF4B 回路とタンパクの移動に異常を生じると考えられる。

最近の研究では NMDA のタンパク移動機構はシナプス生成、軸索の樹状分枝、軸索伸長に関わり、タンパクの移動は情動関連行動と関わる事が提示された⁹⁾。また、MK-801 はこのようなタンパク移動を介して抗うつ作用を示し、前頭部のシグナルを活性化させることが示された⁹⁾。

4. Plasma antioxidants and its relation to core social impairment in autism spectrum disorders

(Kunio Yui, Japan)

脳の発達途上の異常は長距離線維の不足と局所的神経ネットワークの過剰な発達というアンバランスを生じて³⁾、これが認知、記憶、情報の調整不全を招いて、自閉症スペクトラム障害の中核症状である社会的相互性の障害やコミュニケーション障害といった社会性障害、反復的・常同的なこだわり行動の要因になる⁷⁾。長距離線維の不足は情動やコミュニケーションにかかわる高次機能調整部位への情報伝達のシグナルの不全を生じる³⁾。したがって、シグナル伝達は自閉症スペクトラム障害の病態要因である。脳の ω -6 不飽和脂肪酸 (PUFAs) のアラキドン酸と ω -3 の DHA はシグナル伝達に重要な役割を果たしている。したがって、アラキドン酸と DHA の含有製品は自閉症スペクトラム障害の中核症状に奏功すると推定される。Yui ら²¹⁾ はアラキドン酸と DHA の含有比が 1:1 の製品の効果について、16 週間の double-blind placebo-controlled trial を行って、社会的引きこもりとコミュニケーションの改善、およびシグナル伝達の upregulation を見た²⁵⁾。PUFAs の ω -6 と ω -3 の混合比が 4:1 はもっとも人体諸器官に好影響を与えるし²⁵⁾、死亡率の減少にもつながら²¹⁾。そこで、アラキドン酸を主とする ω -

6 と DHA を主とする ω -3 の混合比が高い製品について、中核症状への臨床効果やシグナル伝達の変動を 16 週間のオープン試験で検討した。さらに、これらについて、社会性障害に有効とされるリスペリドン内用液と比較・検討した。今回の対象は DSM-IV-R、および ADI (Autism Diagnostic Schedule) - R の自閉症スペクトラム障害の基準に合致した 19 例をあてた。 ω -6 と DHA を主とする ω -3 の混合比が高い製品を 16 週間投与し、同時にシグナル伝達と antioxidant の双方の指標 (ceruloplasmin, transferrin, superoxide dismutase) の血漿濃度を測定した。異常行動と相互的社会性はそれぞれ、Aberrant Behavior Checklist-C (ABC-C)、Social Responsiveness Scale (SRS) を用いた。 ω -6/ ω -3 の高含有製品の投与群は ABC-C、SRS の下位尺度が投与前より有意に改善した。血漿 signaling biomarker の濃度も投与前より有意に上昇したことを見て、さらにデータを追加して検証中である。また、尿中の DNA 損傷指標と臨床効果との関連も検討中である。

おわりに

本シンポジウムでは各種の精神神経疾患の病態要因であるミトコンドリアの機能異常とパーキンソン病、ASD の病態との関連をまとめた。この 2 疾患は後天性の発症ではあるが、酸化ストレスに対する脆弱性、あるいは antioxidant defense 機構の機能不全がミトコンドリアの機能異常を惹起して、病態要因になることが知られている。このようなミトコンドリアの機能異常の背景には環境と遺伝的素質の双方が存在する。ここ 5 年の間に ASD の発現が 110 人中 1 名という高い発現率を示す¹⁶⁾ 背景には、環境と素質の相互的関与として、酸化ストレスに対する脆弱性ないし antioxidant defense 機構の機能不全が推察される。最近の Koshihara や Yui らの共同研究 (Sci Rep, 3:2013)¹⁰⁾ では、動物モデルと ASD 症例を交えた cross-species な社会的反応の解析によって、ヒヨコも ASD 児童も社会的刺激に対して類似した親和的、非親和的な行動反応を示すことが提示された。したがって、このような手法を用いれば、ASD の社会性障害の神経基盤における環境要因の関与は検索が可能である。ASD の社会適応訓練などの実施には、動物モデルを用いた環境と素質の関連に関する神経科学的研究知見を勘案する必要がある。

文 献

- 1) Areti A, Yerra VG, Naidu VGM, et al (2014) Oxidative stress and nerve damage : Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*, 2 : 289-295.
- 2) Camilleri A and Vassallo N (2014) The Centrality of Mitochondria in the Pathogenesis and Treatment of Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther*, doi : 10.1111/cns.12264.
- 3) Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al (2007) Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56 : 399-413.
- 4) Gatliff J and Campanella M (2011) The 18 kDa translocator protein (TSPO) : a new perspective in mitochondrial biology. *Curr Mol Med*, 12 : 356-368.
- 5) Girard IC, Liu S, Adams D, et al (2011) Axonal Regeneration and 2. Neuroinflammation : roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol*, 24 : 71-81.
- 6) Han RZ, Hu JJ, Weng YC, et al (2009) NMDA receptor antagonist MK-801 reduces neuronal damage and preserves learning and memory in a rat model of traumatic brain injury. *Neurosci Bull*, 25 : 367-375.
- 7) Just MA, Keller TA, Malave VL, et al (2012) Autism as a neural systems disorder : a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 : 1292-1313.
- 8) Kim SH, Parka HG, Kim HS, et al (2010) Effects of neonatal MK-801 treatment on p70S6K-S6/eIF4B signal pathways and protein translation in the frontal cortex of the developing rat brain. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13 : 1233-1246.
- 9) Kim SH, Yu HS, Park HG, et al (2013) Intracerebroventricular administration of ouabain, a Na/K-ATPase inhibitor, activates mTOR signal pathways and protein translation in the rat frontal cortex. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45 : 73-82.
- 10) Koshiha M, Senoo A, Mimura K, et al (2013) A cross-species socio-emotional behaviour development revealed by a multivariate analysis. *Sci Rep*, 3 : 2630.
- 11) Legido A, Jethva R and Goldenthal MJ (2013) Mitochondrial dysfunction in autism. *Semin Pediatr Neurol*, 20 : 163-175.
- 12) Meguid N, Dardir AA, Abdel-Raouf ER, et al (2011) Evaluation of Oxidative stress in autism : defective antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation. *BiolTrace Elem Res*, 143 : 58-65.
- 13) Okatsu K, Oka T, Imsmura M, et al (2012) PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria. *Nat Commun*, 3 : 1016. doi.10.1038/ncomms2016.
- 14) Parellada M, Moreno C, Mac-Dowell K, et al. (2012) Plasma antioxidant capacity is reduced in Asperger syndrome. *J Psychiat Res*, 46 : 394-401.
- 15) Ray A, Martinez BA, Berkowitz LA, et al (2014) Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neurodegeneration elicited by a bacterial metabolite in a *C. elegans* Parkinson's model. *Cell Death Dis*, 9 : 5 : e984.
- 16) Rose S, Melnyk S, Pavliv O, et al (2012) Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl Psychiatry*, 10 ; 2 : e134.
- 17) Rose S, Frye RE, Slattery J, et al (2014) Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autistic lymphoblastoid cell lines. *Transl Psychiatry*, 4 : e377.
- 18) Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al (2010) Translocator protein (18 kDa) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov*, 9 : 971-988.
- 19) Schapira AH and Patel S (2014) Targeting Mitochondria for Neuroprotection in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*, doi : 10.1001/jamaneurol.
- 20) Shiba-Fukushima K, Imai Y, Yoshida S, et al (2012) PINK1-mediated phosphorylation of the Parkin ubiquitin-like domain primes mitochondrial translocation of Parkin and regulates mitophagy. *Sci Rep*, 2 : 1002.
- 21) Simopoulos AP (2007) The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*, 233 : 674-688.
- 22) Tang G, Gutierrez Rios P, Kuo SH, et al (2013) Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. *Neurobiol Dis*, 54 : 349-361.
- 23) Trumbeckaite S, Gizatullina Z and Arandarcikaite O (2013) Oxygen glucose deprivation causes mitochondrial dysfunction in cultivated rat hippocampal slices : protective effects of CsA, its immunosuppressive congener [D-Ser] (8) CsA, the

- novel non-immunosuppressive cyclosporin derivative Cs9, and the NMDA receptor antagonist MK 801. *Mitochondrion*, 13 : 539-547.
- 24) Vlodaysky E, Palzur E and Soustiel JF (2013) 18 kDa Translocator Protein as a Potential Therapeutic Target for Traumatic Brain Injury. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013 Oct 28.
- 25) Yahuda S (2003) Omega-6/omega-3 ratio and brain-related functions. *World Rev Nutr Diet*, 92 : 37-56.
- 26) Yorbik O, Sayal A, Akay C, et al (2002) Investigation of antioxidant enzymes in children with autistic disorder. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids*, 67 : 341-343.
- 27) Yui K, Koshihara M, Nakamura S, et al (2012) Effects of large doses of arachidonic acid added to docosahexaenoic acid on social impairment in individuals with autism spectrum disorders : a double-blind, Placebo-Controlled randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32 : 200-206.

■ ABSTRACT

The pathophysiological role and therapeutic potential of brain peptides in psychiatric disorders : translocator protein and its related MK-801, and antioxidants

Kunio Yui

Research Institute of Pervasive Developmental Disorders, Ashiya University

This symposium addressed the pathological role of mitochondrial dysfunction and related new therapeutic perspectives in neuropsychiatric disorders. The translocator protein (18 kD) shows neuroprotective and antiinflammatory effects, and thus may be valuable for the treatment of neurologic diseases. The molecular mechanism underlying the PINK1-dependent mitochondrial translocation and activation of Parkin is an initial step of mitophagy. Prevention of activation of Parkin may be useful for treatment and diagnostic marker in the early stage of Parkinson's disease. Neonatal MK-801 treatment induced dysregulation in the p70S6K-S6/eIF4B pathway and protein translation in the frontal cortex of the developing rat brain, suggesting an important role of protein translation machinery in animal model of schizophrenia. Supplementation with omega-6/omega-3 ratio of 4/1 remarkably improved ASD symptoms and upregulation of signaling.

(*Japanese Journal of Biological Psychiatry* 25 (2) : 85-89, 2014)

