

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08073

研究課題名（和文）機能性疾患病態生理仮説に従ったアストロサイト分極誘導と三者間伝達機能の解析研究

研究課題名（英文）Pathomechanisms of neuropsychiatric disorders associated with tripartite synaptic transmission

研究代表者

岡田 元宏（Okada, Motohiro）

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10281916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：内背側視床各群は、中脳モノアミン投射を受け、各種知覚入力もしており、視床皮質路の入力効率の向上と、出力効率の向上のいずれかが、知覚統合と遂行機能改善に寄与しうる実験結果を得た。神経伝達はミリ秒単位、グリア伝達はミリ秒単位から数日単位の長期的伝達制御に大きな役割を果たしている。アストロサイトに発現するコネクシンの形質膜上発現期間とほぼ同じ時間単位であった。コネクシンは、非選択的カチオンの細胞外連絡を担うヘミチャネル、細胞内環境を担うキャップジャンクションとして機能しており、形質膜発現量だけではその機能の詳細が解釈できず、その機能活性化機構の解析も、認知機能制御機構の解明に必要であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知機能の中で、知覚統合と遂行機能は少なくとも短期的機能制御機構は神経伝達が担っているが、これらの長期的な制御には、グリア伝達が制御を担っており、神経とグリアの情報伝達としての tripartite synaptic transmission が、認知機能制御に重要な役割を果たしている可能性を示すことが出来た。この知見は、従来の診断分類に従った病態解明研究ではなく、機能的な障害による障害分類に基づいた病態生理解析に有用性を示すものである。

研究成果の概要（英文）：Mediodorsal thalamic nucleus receives monoaminergic projections from midbrain and also various sensory inputs.

The improvement of input efficiency and/or output efficiency of the thalamocortical transmission contributed to regulation of cognitive integration and improvement of executive function. Neurotransmission played important roles in the regulation of transmission in milliseconds orders, but glial transmission in regulated that in several day orders. Connexin, which expresses in astrocytes, also provided the regulation mechanisms of long-term astroglial transmissions.

研究分野：精神薬理

キーワード：認知機能 情報伝達 神経 グリア 病態生理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 中枢神経系機能性疾患の病態生理として、気分障害・統合失調症・注意欠陥多動性障害はモノアミン伝達機構、てんかん・認知症はアミノ酸伝達機構の調整薬が症状改善に貢献してきたが、治療抵抗性を強く示す亜群は、従来の病態生理仮説だけでは解釈困難であり、言い換えれば、神経伝達は恐らく、認知・情動機能において、重要な役割を担ってはいるが、神経伝達だけで制御されているのではない可能性が示唆されている。

(2) 近年、神経変性疾患だけではなく、中枢神経系機能性疾患の病態に免疫反応が関与している可能性が指摘されているが、機能性疾患における免疫の偏倚は免疫系疾患の診断基準と比較し軽微かつ長期に持続しており、中枢神経系の各種発達過程における機能の偏倚の集積に伴う総合的な伝達機能の変異が構築される可能性が示唆される。

### 2. 研究の目的

(1) イオンチャネル内蔵型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体と AMPA 受容体) の機能低下が、中枢神経系機能性疾患の病態に関与している可能性が指摘されてきたが病態への影響が、気分障害・統合失調症・注意欠陥多動性障害、てんかん・認知症により異なることから、病態解明を NMDA 受容体を標的とした場合、得られた知見を如何に解釈するのかが明確に決定できなかった。このため、NMDA 受容体と AMPA 受容体の神経認知制御回路に対する効果を検討するにあたり、これら受容体に結合する化学情報伝達物質である L-グルタミン酸の放出を担う分子機構を明らかにする必要があった。

(2) グルタミン酸遊離機構は、神経とグリア細胞が担っているが、アストロサイトにおける分子生物学的探索研究では、グルタミン酸の再取り込みとリサイクルが主な機能である可能性が示されてきたが、特定の環境下でアストロサイトはグルタミン酸を放出することが明らかにされており、この一部はグルタミン酸再取り込み部位の電気的な機能の逆転によるものであることは解析されたが、グルタミン酸再取り込み以外のグルタミン酸放出機構をアストロサイト内に存在することが指摘されてきたが、その詳細は未だ明らかにされていなかった。

(3) 上述の(1)と(2)の問題点を、従来の線系的な情報伝達として理解されてきた神経伝達に、グリア伝達を加えた面的な tripartite synaptic transmission として包括的に解析することは、気分障害、認知機能障害における未だ明らかにされていない病態生理の解釈を進展する可能性が高いと考えた。

### 3. 研究の方法

(1) 幼若ラット初代培養アストロサイト：生後 48 時間以内の幼若ラットの皮質を摘出し、定法に従い純系培養を行った。培養中に、各種標的薬剤を添加し、アストロサイトの情報伝達に参画する分子機能の解析を施行した。アストロサイトに発現している受容体は主に代謝型グルタミン酸受容体の探索が進んでいたが、モノアミン受容体の発現を示唆する実験結果を既に獲得しており、グリア細胞に発現しているモノアミン受容体、プリン受容体の各種サブタイプのスクリーニングを実施した。最終的にキャピラリー免疫ブロッティングで細胞質と形質膜に発現している受容体蛋白の定量を実施した。同様の方法で、extracellular signal-regulated kinase (Erk)、protein kinase B (Akt)、adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) のシグナル機能も定量した。

(2) グリア伝達物質遊離濃度の定量化：in vivo 環境下における情報伝達物質の回収には microdialysis を用い、培養グリアからの遊離伝達物質の回収はセルハーベスタシステムを用いた。回収した化学情報伝達物質は、必要に応じ誘導体化し、超高速液体クロマトで分離し、FRET 或いは質量分析装置で定量した。

### 4. 研究成果

#### (1) 知覚統合制御回路の同定

内腹側視床各群は、中脳モノアミン投射を受け、各種知覚入力もしており、視床皮質路の入力効率の向上と、出力効率の向上のいずれかが、知覚統合と遂行機能改善に寄与しうる実験結果を得た。特に、神経伝達はミリ秒単位の伝達制御であったが、グリア伝達はミリ秒単位から数日単位の長期的伝達制御に大きな役割を果たしていた。特に数時間単位の長期的制御は、アストロサイトに発現するコネクシンの形質膜上発現期間とほぼ同じ時間単位であった。このコネクシンは、非選択的イオンチャネルとして、細胞外環境ではヘミチャネル、細胞内環境ではキャップジャンクションチャネルとして機能しており、形質膜発現量だけではその機能の詳細が解釈できず、その機能活性化機構の解析も、tripartite synaptic transmission の認知機能制御機構の

解明には重要である可能性を示すものであった。

(2) Tripartite synaptic transmission 制御機構

特に、ヘミチャネルは、細胞内外のカチオン濃度の不均衡と、電位不均衡を感知することで活性化されたが、興味深い点として、神経細胞に発現しているイオンチャネルと比較すると活性化時間が数時間と非常に長く、チャネル選択性も非特異的であり、カチオンだけではなく低分子化学情報伝達物質の通過も可能であった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Okada Motohiro, Fukuyama Kouji, Shiroyama Takashi, Ueda Yuto	4. 巻 138
2. 論文標題 Brivaracetam prevents astroglial l-glutamate release associated with hemichannel through modulation of synaptic vesicle protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 111462 ~ 111462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111462	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okada Motohiro	4. 巻 179
2. 論文標題 Can rodent models elucidate the pathomechanisms of genetic epilepsy?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1620 ~ 1639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okubo Ruri, Hasegawa Toshiki, Fukuyama Kouji, Shiroyama Takashi, Okada Motohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Current Limitations and Candidate Potential of 5-HT7 Receptor Antagonism in Psychiatric Pharmacotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 623684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.623684	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okada Motohiro, Oka Tomoka, Nakamoto Misaki, Fukuyama Kouji, Shiroyama Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Astroglial Connexin43 as a Potential Target for a Mood Stabiliser	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 339 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22010339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Okada Motohiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Age-Dependent and Sleep/Seizure-Induced Pathomechanisms of Autosomal Dominant Sleep-Related Hypermotor Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8142 ~ 8142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Motohiro, Kawano Yasuhiro, Fukuyama Kouji, Motomura Eishi, Shiroyama Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7951 ~ 7951
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21217951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Motohiro, Fukuyama Kouji, Shiroyama Takashi, Murata Masahiko	4. 巻 21
2. 論文標題 A Working Hypothesis Regarding Identical Pathomechanisms between Clinical Efficacy and Adverse Reaction of Clozapine via the Activation of Connexin43	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7019 ~ 7019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Motohiro, Fukuyama Kouji	4. 巻 10
2. 論文標題 Interaction between Mesocortical and Mesothalamic Catecholaminergic Transmissions Associated with NMDA Receptor in the Locus Coeruleus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 990 ~ 990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10070990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Ueda Yuto, Okada Motohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of Carbamazepine, Lacosamide and Zonisamide on Gliotransmitter Release Associated with Activated Astroglial Hemichannels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 117 ~ 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13060117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Fukuzawa Masashi, Okada Motohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Upregulated and Hyperactivated Thalamic Connexin 43 Plays Important Roles in Pathomechanisms of Cognitive Impairment and Seizure of Autosomal Dominant Sleep-Related Hypermotor Epilepsy with S284L-Mutant 4 Subunit of Nicotinic ACh Receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 99 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13050099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Fukuzawa Masashi, Okubo Ruri, Okada Motohiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Upregulated Connexin 43 Induced by Loss-of-Functional S284L-Mutant 4 Subunit of Nicotinic ACh Receptor Contributes to Pathomechanisms of Autosomal Dominant Sleep-Related Hypermotor Epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 58 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph13040058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Fukuzawa Masashi, Shiroyama Takashi, Okada Motohiro	4. 巻 126
2. 論文標題 Pathomechanism of nocturnal paroxysmal dystonia in autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy with S284L-mutant 4 subunit of nicotinic ACh receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 110070 ~ 110070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2020.110070	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Okubo Ruri, Murata Masahiko, Shiroyama Takashi, Okada Motohiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Activation of Astroglial Connexin Is Involved in Concentration-Dependent Double-Edged Sword Clinical Action of Clozapine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 414 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9020414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Fukuzawa Masashi, Shiroyama Takashi, Okada Motohiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathogenesis and pathophysiology of autosomal dominant sleep related hypermotor epilepsy with S284L mutant 4 subunit of nicotinic ACh receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14974	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Ryo, Okada Motohiro	4. 巻 16
2. 論文標題 Can Financial Support Reduce Suicide Mortality Rates?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 4797 ~ 4797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph16234797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada, Fukuyama, Okubo, Shiroyama, Ueda	4. 巻 12
2. 論文標題 Lurasidone Sub-Chronically Activates Serotonergic Transmission via Desensitization of 5-HT1A and 5-HT7 Receptors in Dorsal Raphe Nucleus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 149 ~ 149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph12040149	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Motohiro, Fukuyama Kouji, Ueda Yuto	4. 巻 176
2. 論文標題 Lurasidone inhibits NMDA receptor antagonist induced functional abnormality of thalamocortical glutamatergic transmission via 5-HT7 receptor blockade	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 4002 ~ 4018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Okada Motohiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of an Atypical Antipsychotic, Zotepine, on Astroglial L-Glutamate Release through Hemichannels: Exploring the Mechanism of Mood-Stabilising Antipsychotic Actions and Antipsychotic-Induced Convulsion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1116 ~ 1116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph14111116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shiroyama Takashi, Fukuyama Kouji, Okada Motohiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Distinct Effects of Escitalopram and Vortioxetine on Astroglial L-Glutamate Release Associated with Connexin43	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10013 ~ 10013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms221810013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuyama Kouji, Okada Motohiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of Atypical Antipsychotics, Clozapine, Quetiapine and Brexpiprazole on Astroglial Transmission Associated with Connexin43	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5623 ~ 5623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22115623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------