

Title	PACAP遺伝子欠損マウスの精神運動機能に関する行動薬理学的研究
Author(s)	田中, 一裕
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45685
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	たなかかずひろ 田中一裕
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第19424号
学位授与年月日	平成17年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	PACAP 遺伝子欠損マウスの精神運動機能に関する行動薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 八木 清仁 教授 松田 敏夫 教授 東 純一

論文内容の要旨

疾患モデル動物は、ヒトを用いてはできない研究を可能にし、疾患の発症機序解明、創薬標的分子の発見などにきわめて重要な意義をもっている。

統合失調症、不安神経症、アルコール依存症などのヒト精神疾患は、複数の神経系の機能異常によって生じることが示唆されており、これまでに病因仮説に基づいて、モノアミンなどの関連遺伝子を改変したモデル動物が作製・解析されてきたが、未だその分子病態の多くは不明である。最近では、疾患との関連が予測されていなかった神経ペプチドなどのノックアウトマウスが、何らかの精神病態のモデルとみなすことのできる表現型を示すことが報告されており、精神疾患の病態解明に向けて、全く新しい視点からの研究がスタートしている。神経ペプチドは、一般的にモノアミンなどの古典的神経化学伝達物質の作用を修飾することで多彩な脳機能に関与することから、神経ペプチドのノックアウトマウスは、新規の創薬標的分子を同定し、複数の神経系の相互作用を *in vivo* で解析するのに有用であると考えられる。

PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) は、27あるいは38アミノ酸残基からなり、大脳皮質、小脳、視床下部など脳全体に強く発現している神経ペプチドである。PACAP は、それ自体が神経伝達物質としての働きを持つとともに、モノアミン神経機能を促進するなど神経調節作用により、種々の脳機能を制御することが明らかにされている。我々は最近、PACAP 遺伝子欠損マウス(以下、PACAP 欠損マウス)が、新規環境下での多動や頻繁なジャンプ行動を示すこと、この多動が抗精神病薬のハロペリドールで抑制されるといった予想外の表現型を見だし、PACAP 欠損マウスが、なんらかのヒト精神病態の一面を反映したモデル動物として、ヒト精神機能や精神疾患の分子基盤を研究する上で有用である可能性を示した。

そこで本研究では、PACAP 欠損マウスが示す精神行動異常の発現機構および病態的意義を明らかにすることを目的に、PACAP 欠損マウスの更なる表現型の細分化をおこなうとともに、種々の中枢神経系作用薬投与後の表現型変化を解析した。

精神行動の詳細な解析から、PACAP 欠損マウスが、新規環境下での多動および頻繁なジャンプ行動のほかに、強制水泳時の無動時間の増加、PPI (prepulse inhibition) の低下を示すことを見いだした。PPI の低下は、統合失調症などのある種のヒト精神疾患や、統合失調症のモデル動物でも認められ、感覚運動情報の処理能力および注意力の適切なパラメーターと考えられている。一方、強制水泳試験は、抗うつ薬のスクリーニング法の一つとして汎用され

ているもので、本試験における無動時間は、うつ状態、意欲の低下の行動指標と考えられている。

次にモノアミン作用薬を用いた検討から、これらの神経基盤として、多動とジャンプ行動にはドパミン神経系、強制水泳時の無動時間の増加と PPI の低下にはセロトニン神経系の直接的な関与が示唆された。また、定型および非定型の統合失調症治療薬の反応性から、強制水泳時の無動時間の増加は統合失調症の陰性症状、PPI の低下は統合失調症の情報処理障害を反映したモデルであることが示唆された。

さらに、PACAP 欠損マウスの多動、ジャンプ行動、PPI の低下はアンフェタミンにより改善されることを示し、その表現型および薬物反応性の類似点から、PACAP 欠損マウスが ADHD（注意欠陥多動症）の病態メカニズムおよび精神興奮薬の治療作用機序を探る上での重要なモデル動物である可能性を示した。ADHD は、学童児の 3-5% と高頻度にみられ、「多動」「不注意」「衝動的行動」を特徴とする、いわゆる「落ち着きのない子ども」、「きれいやすい子ども」に見られる脳機能障害であり、米国では治療対象疾患とされている。治療薬としては精神興奮薬のアンフェタミン、メチルフェニデートなどが用いられるが、これらの薬物は、副作用や薬物依存性の問題が指摘されていることから、より安全な治療薬の開発が求められている。本研究ではさらに、アンフェタミンの逆説的鎮静作用のメカニズムについて、PACAP 欠損マウスを用いて解析したところ、PACAP 欠損マウスにおけるアンフェタミンの逆説的鎮静作用は、セロトニン 1A 受容体を介して発揮されることを示唆した。

また、PACAP 欠損マウスにおいて、エタノールの報酬効果は認められる一方、その中枢抑制作用が低下していること、エタノール摂取量が増加することを見だし、PACAP 欠損マウスがアルコール依存症の病態を一部反映したモデル動物になる可能性を示した。

このように、PACAP 欠損マウスの表現型といくつかのヒト精神疾患の病態との関連が明らかになり、PACAP シグナルの機能変化が ADHD や統合失調症、アルコール依存症などのヒト精神疾患の発症に関与する可能性が示された。今後、PACAP 欠損マウスの各々の表現型が、PACAP の直接作用を示すのか、PACAP の欠損に基づく二次的な変化によるのかを検討する必要がある。

以上より、本研究は、PACAP 欠損マウスがある種の精神疾患のモデル動物となり得ることを示し、これら精神疾患の新規創薬標的分子の評価においてにつながる研究において、非常に有用であることを示した。

論文審査の結果の要旨

PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) は神経伝達物質、神経栄養因子として種々の脳機能にかかわると予測されている。最近、申請者らのグループはその遺伝子欠損マウス (PACAP-KO) を作成し新たに PACAP が精神機能に関わる可能性を示した。

本研究は PACAP-KO の示す精神機能異常の表現型に対する中枢作用薬の反応性を調べることにより、ヒトの疾患の示す病態との類似性を探ったものである。その結果、PACAP-KO マウスの示す表現型がヒトの統合失調症、ADHD (注意欠陥多動障害)、アルコール依存症の示す病態に類似していることを見出した。又、その機序としてセロトニン神経系、とくに 5HT_{1A} 受容体が関与することを明らかにしたものである。これらの成果は薬学博士の学位授与に値するものと判断する。