

《一言アピール》 脳と心の病気の病態に基づいた、新しい治療法の開発を目指しています。

## 研究テーマ

## Research Themes

### ■ 中枢神経系機能性疾患の病態解析

これまでの中枢神経系機能性疾患（精神障害と一部の神経疾患）の治療は、疑似モデルの疑似症状の改善を標的としてきました。今後、機能性疾患の根治的な治療法の開発が重要と考えています。具体的な手法として以下の3軸で研究を進めています。

- 1) ヒト疾患と同じ病態を獲得したモデル動物の作出
- 2) 分子病態を突破口とした治療法の確立
- 3) 新規モデル動物を用いた新たな治療法概念の確立

### ■ 神経伝達物質開口分泌機構解析

神経細胞から神経細胞への情報伝達を担うのが神経伝達物質ですが、これまでは情報伝達の受け手である“受容体”機能を調整する治療薬が開発されてきましたが、送り手の“開口分泌機構”機能調整薬の開発は進んでいませんでした。現在はスクリーニングシステムの構築を試みています。

### ■ グリア伝達解析

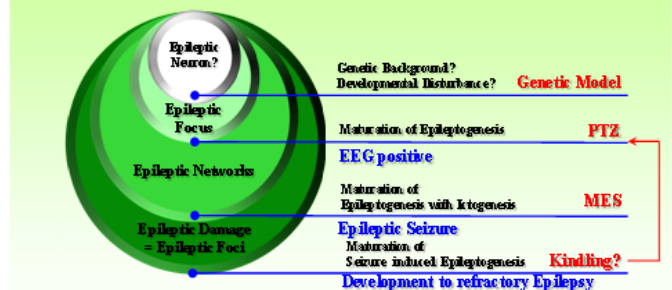
脳の細胞の8～9割は、グリア細胞で占められていますが、グリア細胞の情報伝達への機能は十分に解明されていません。神経細胞から神経細胞だけではなく、グリアー神経ーグリアの情報伝達を調整することで、今まで治療できなかった疾患の治療法の開発の可能性がります。現在は、アストロサイト・マイクログリア・神経の培養細胞を用いた、in vitro環境下での情報伝達相互作用の解析を進めています。

### ■ モデル動物作出

### ■ 情動安定化薬創薬

### ■ パーキンソン病治療薬創薬

### Proposed hypothesis of pathogenesis of idiopathic epilepsy



Department of Psychiatry, Brain Science and Animal Model Research Center (BSAM), Mie University, M-CRCADA

抗てんかん薬・情動安定化薬スクリーニングに用いられてきた、モデル動物の位置づけ  
※画像は三重大学全学シリーズ集HPより

### ■ 抗精神病薬創薬

### ■ 抗てんかん薬創薬

## 所属学会

- 日本てんかん学会(理事)
- 日本生物学的精神医学会(評議委員)
- 日本脳科学会(評議委員)
- 日本精神科診断学会(評議委員)

## 応用分野

- 中枢神経系機能性疾患の病態解析
- 病態標的薬の創薬

## 論文

- Zhu G, Yoshida S, Migita K, Yamada J, Mori F, Tomiyama M, et al. (2012). Dysfunction of extrasynaptic GABAergic transmission in phospholipase C-related, but catalytically inactive protein 1 knockout mice is associated with an epilepsy phenotype. *J Pharmacol Exp Ther* 340(3): 520-528.
- Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M (2012). Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *Br J Pharmacol* 165(5): 1543-1555.

2枚目以降につづく

## 関連ホームページ

- 三重大学医学部精神神経科分野 <http://www.medic.mie-u.ac.jp/seishinka/index.htm>
- 三重大学教員紹介 <http://kyoin.mie-u.ac.jp/profile/1399.html>

☆詳細は、HPをご覧ください。

## 論文 つづき

- Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, Nakagawa M, Suzuki D, Matsumoto T, et al. (2009). Effects of zotepine on extracellular levels of monoamine, GABA and glutamate in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol* 157(4): 656-665.
- Yamamura S, Hoshikawa M, Kato D, Saito H, Suzuki N, Niwa O, et al. (2012). ONO-2506 inhibits spike-wave discharges in a genetic animal model without affecting traditional convulsive tests via gliotransmission regulation. *Br J Pharmacol*: (in press).
- Tanahashi S, Ueda Y, Nakajima A, Yamamura S, Nagase H, Okada M (2012a). Novel delta 1-receptor agonist KNT-127 increases the release of dopamine and L-glutamate in the striatum, nucleus accumbens and median pre-frontal cortex. *Neuropharmacology* 62(5-6): 2057-2067.
- Yamamura S, Abe M, Nakagawa M, Ochi S, Ueno S, Okada M (2011). Different actions for acute and chronic administration of mirtazapine on serotonergic transmission associated with raphe nuclei and their innervation cortical regions. *Neuropharmacology* 60(4): 550-560.
- Yamamura S, Ohoyama K, Nagase H, Okada M (2009c). Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway. *Neuropharmacology* 57(3): 322-331.
- Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M (2012c). Dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptors mediate the actions of aripiprazole in mesocortical and mesoaccumbens transmission. *Neuropharmacology* 62(2): 765-774.
- Tanahashi S, Yamamura S, Nakagawa M, Motomura E, Okada M (2012d). Effect of lamotrigine and carbamazepine on corticotropin-releasing factor-associated serotonergic transmission in rat dorsal raphe nucleus. *Psychopharmacology (Berl)* 220(3): 599-610.
- Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, Kashimoto K, Nakagawa M, Kanehara S, et al. (2009a). Effects of quetiapine on monoamine, GABA, and glutamate release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 206(2): 243-258.
- Nakatsu F, Okada M, Mori F, Kumazawa N, Iwasa H, Zhu G, et al. (2004). Defective function of GABA-containing synaptic vesicles in mice lacking the AP-3B clathrin adaptor. *J. Cell Biol.* 167(2): 293-302.
- Zhu G, Okada M, Yoshida S, Ueno S, Mori F, Takahara T, et al. (2008). Rats harboring S284L Chrna4 mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype. *J Neurosci* 28(47): 12465-12476.
- Okada M, Nutt DJ, Murakami T, Zhu G, Kamata A, Kawata Y, et al. (2001). Adenosine receptor subtypes modulate two major functional pathways for hippocampal serotonin release. *J Neurosci* 21(2): 628-640.
- Hu DL, Zhu G, Mori F, Omoe K, Okada M, Wakabayashi K, et al. (2007). Staphylococcal enterotoxin induces emesis through increasing serotonin release in intestine and it is downregulated by cannabinoid receptor 1. *Cell Microbiol* 9(9): 2267-2277.
- Nishida A, Tanii H, Nishimura Y, Kajiki N, Inoue K, Okada M, et al. (2008). Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teens. *Schizophr Res* 99(1-3): 125-133.
- Yoshida S, Okada M, Yoshida S, Kaneko S (2009). Effects of Topiramate on Gene Expression of Protein Kinase C. *Epilepsia* 50: 74-75.
- Ueno S, Yamada J, Migita K, Yoshida S, Okada M, Zhu G, et al. (2009). Tonic Gabaergic Transmission Is Suppressed in Prip-1 Ko Mice with Epileptic Phenotype. *Epilepsia* 50: 71-71.

## 主な保有技術

- マイクロダイアリース
- HTRF binding Assay
- 質量分析
- Redox測定

## 特許

- 特開2006-325500 けいれん性疾患に関連する遺伝子変異とけいれん性疾患診断方法
- 特開2005-245361 てんかんモデル動物(CHRNA4:S284L)