

平成 28 年 2 月 2 日

キーワード: シナプス機能、記憶・学習、精神疾患、分子・細胞神経科学

❖ 本研究成果のポイント

細胞内タンパク質輸送の異常が記憶・学習等の 脳高次機能に障害を与える分子メカニズムを発見 —精神疾患の新しい薬の開発に期待—

- 統合失調症等の精神疾患では、シナプス機能の異常が指摘されているものの、詳しい分子メカニズムは不明な点が多く残されていた
- 細胞内タンパク質輸送を介したシナプス^{※1}機能調節のメカニズムとともに、細胞内タンパク質輸送の異常が記憶・学習等の脳高次機能に障害を与えることを発見した
- 本研究成果をもとに、細胞内タンパク質輸送を標的とした創薬研究により、従来の治療薬では十分に治療されなかった患者や、副作用に苦しんでいた患者の新たな治療法が見いだされることが将来的に期待される

❖ 研究成果の概要

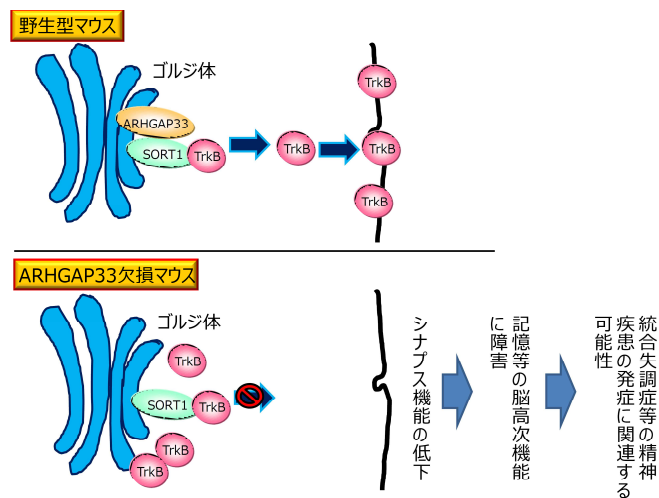
大阪大学大学院薬学研究科の中澤敬信特任准教授、東京大学大学院医学系研究科の狩野方伸教授、大阪大学大学院連合小児発達学研究科の橋本亮太准教授のグループは、**細胞内タンパク質輸送を介したシナプス機能調節のメカニズムを発見し、細胞内のタンパク質輸送の異常が記憶・学習等の脳高次機能に障害を与えることを新たに発見しました(図1)**。この発見は、脳機能の分子メカニズムの研究を行っている中澤特任准教授、狩野教授と、精神疾患に関する橋本准教授の研究の共同の成果として見いだされたものです。

精神疾患の発症の原因は未だ不明な点が多く、**新たな治療薬の開発が緊急の課題である現状において、精神疾患と関連する脳高次機能異常の分子メカニズムを発見したことは、精神医学領域や基礎医学/薬学領域において極めて注目される成果です。今後、統合失調症等の精神疾患の新規創薬研究に発展することが期待されます。**

なお、本研究成果は、国際的な学術雑誌「Nature Communications」の電子版に 2 月 3 日(水)(英国時間 10 時、日本時間 19 時)に掲載されます。

❖ 研究の背景

神経細胞間で信号を受け渡すシナプスには、シナプスの構造を形成・維持するための分子群や信号を受け渡すために必要な分子群が集積しており、それら分子群によってシナプスの機能は適切に調節されています。記憶・学習・情動・運動などの高次機能が正常に働くためには、シナプスの適切な形成やシナプスの機能調節、ひいては環境に適応した神経回路形成や神経回路機能の調節が重要であると言われています。



(図1) ARHGAP33によるTrkBタンパク質のシナプス膜への輸送制御
ARHGAP33がないとTrkBがシナプスへ適切に輸送されず、シナプス機能の低下や脳高次機能の障害がおこる。

Press Release

統合失調症といった精神疾患では、シナプス形成やシナプス機能の調節の異常が発症の原因の一つであると考えられています。これまでの研究で、シナプスの形を作り出す細胞骨格系のタンパク質、細胞同士をつないでシナプス形成に関与する細胞接着分子群、あるいはグルタミン酸やドーパミン^{※2}系分子といったシナプス伝達を調節する分子群の異常が精神疾患の発症と関連している可能性があることが明らかになりつつあります。しかし、精神疾患の病態は非常に複雑であり、発症の分子基盤は不明な点が多く残されています。

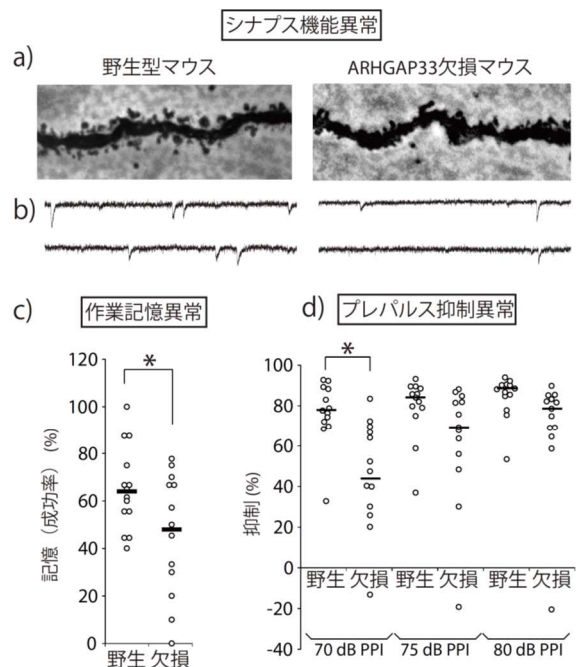
中澤特任准教授らは、これまでの研究から神経細胞に豊富に発現する ARHGAP33 分子^{※3}が、シナプス形成を制御していることを明らかにしてきました。しかし、ARHGAP33 分子がどのようなメカニズムでシナプス形成やシナプス機能を調節しているかについては、わかっていませんでした。今回、基礎研究者と臨床研究者からなるグループによる共同研究にて、**ARHGAP33 分子が細胞内タンパク質輸送を介して神経シナプスの機能を制御することを明らかにし、ARHGAP33 分子の欠損が脳高次機能異常を引き起こすことを見いだしました。また、細胞内タンパク質輸送の異常が統合失調症といった精神疾患の原因の一端である可能性があることも見いだしました。**

❖ 研究の内容

脳に多く発現している ARHGAP33 分子の機能を解析することを目的として、**ARHGAP33 分子欠損マウス^{※4}**を作製したところ、ARHGAP33 欠損マウスでシナプス形成に異常があり(図 2a)、またシナプス電流の1つである微小興奮性シナプス後電流^{※5}の頻度が低く、またその大きさも小さいことから(図 2b)、シナプスの機能にも異常があることがわかりました。

また、欠損マウスの脳高次機能を調べたところ、記憶の一種である作業記憶^{※6}の障害(図 2c)や脳の情報処理と関連するプレパルス抑制^{※7}の異常が見いだされました(図 2d)。具体的には、マウスは Y 字型の 3 方向の通路があると、その通路を順番に入ることが多く(順番に入った場合成功とする)、直前にいった通路を記憶していると考えられています。しかし、ARHGAP33 欠損マウスでは、順番に入る成功率が低く、直前にいった通路を記憶することができない可能性があることがわかりました。ところで、音を聞かせるとマウスはビクツとして驚いたような反応を示すのですが、直前に小さい音をあらかじめ与えておくと、その後続く音に驚く反応が減ります。これは脳の情報処理能力が関与していると考えられています。ARHGAP33 欠損マウスでは、音に驚く反応の減少量が少なく、脳の情報処理障害があることが示唆されました。

また、本研究では ARHGAP33 がシナプス形成や記憶を制御する説明する分子メカニズムとして、**神経細胞のゴルジ体に存在する ARHGAP33 分子が神経栄養因子^{※8}受容体 TrkB 分子をシナプス部位への輸送に関与していることを見いだしました。**神経栄養因子は適切なシナプス形成やシナプス機能に必須な因子です。ARHGAP33 分子の欠損により TrkB がシナプス部位に輸送されなくなり、シナプスの機能が低下し、ひいては脳高次機能に障害がでることが考えられます。

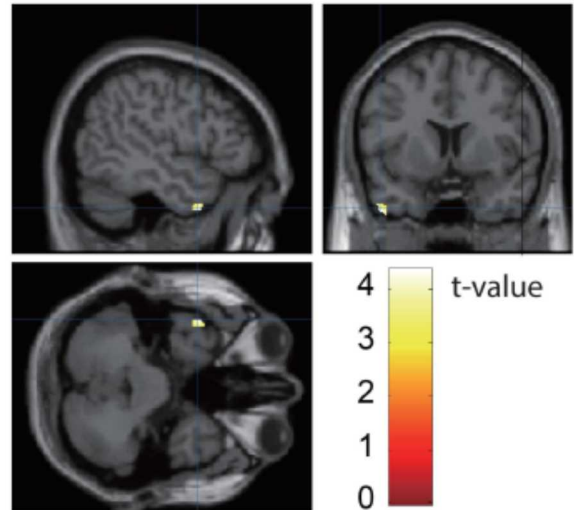


(図2) ARHGAP33欠損マウスの脳機能異常

- a) 欠損マウスではシナプスを形成するスパインの密度が低下している。
- b) 欠損マウスでは微小興奮性シナプス後電流の頻度の低下や振幅の減少が観察される。
- c) 欠損マウスではY-maze試験における成功率が低下している。
- d) 欠損マウスではプレパルス抑制に異常が観察される。

Press Release

精神疾患の1つである統合失調症の患者でもシナプス形成異常、および作業記憶やプレパルス抑制の異常が観察されます。大阪大学医学部附属病院神経科・精神科の精神疾患のリサーチリソース・データベースを用いて、統合失調症と ARHGAP33 遺伝子との関連性を調べたところ、ARHGAP33 遺伝子座に統合失調症と関連する一塩基多型^{※9}を同定し、**ARHGAP33 遺伝子が統合失調症と関連することを見いだしました**。また、**ARHGAP33 遺伝子のリスク型を持つ患者では、左中側頭回、右内側前頭回、および右下側頭回の脳体積が小さいことを見いだしました**(図3は左中側頭回)。



(図3) ARHGAP33のリスク型を持つ患者の左中側頭回の脳体積が小さい (MRI画像)

❖ 本研究成果が社会に与える影響 (意義)

精神疾患の1つである統合失調症は約100人に1人が発症する精神障害です。思春期青年期の発症が多く、幻覚・妄想などの陽性症状、意欲低下・感情鈍麻などの陰性症状、認知機能障害等が認められ、多くは慢性・再発性の経過をたどり、社会機能の障害をきたします。

現存する治療薬を用いても十分に治療されない患者も多く、また治療薬の副作用も大きな問題となっており、新たな分子メカニズムに基づく創薬の必要性が指摘されていました。しかし、統合失調症では、神経回路機能の異常が指摘されていますが、詳しい分子メカニズムは不明な点が多く残されています。

本研究成果により、**細胞内タンパク質輸送機構の障害が、記憶といった脳高次機能に障害を与えることが示されました**。今後、細胞内のタンパク質輸送機構の障害という分子レベルの変化が精神疾患につながるメカニズムを明らかにするためには、神経回路レベルの研究が重要になりますが、本研究により**細胞内タンパク質輸送機構の障害が統合失調症のリスクとなる可能性があることが明らかになったことから、細胞内のタンパク質輸送を標的とした統合失調症の新規の創薬への道が開けた**といえます。統合失調症の既存の治療薬はドーパミン系を標的としているものが多数であり、副作用が問題となっています。将来的に細胞内のタンパク質輸送を標的とした治療薬が開発されれば、従来の治療薬では十分に治療されなかった患者や、副作用に苦しんでいた患者の新たな治療法が見いだされることが想定され、患者の社会機能が改善し、多数の入院患者が退院し、家庭での役割を果たすことができるようになったり、労働に従事することができるようになることが期待されます。

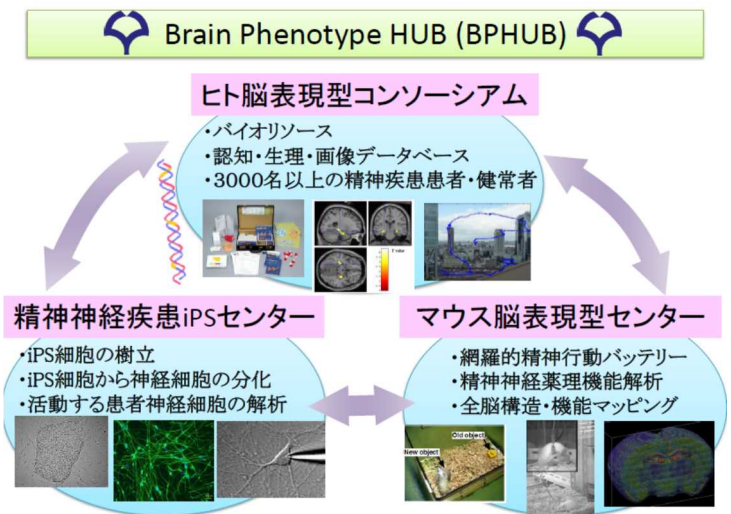
❖ 研究者の専門領域

中澤特任准教授、狩野教授はそれぞれ大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター、東京大学大学院医学系研究科神経生理学分野において、**脳高次機能制御の分子メカニズム研究やその破綻による精神疾患発症の分子メカニズム研究**に従事しています。一方、橋本准教授は、大阪大学医学部附属病院神経科・精神科において、統合失調症専門外来を行い、受診する**統合失調症患者に認知機能検査、脳神経画像検査、神経生理学的検査など詳細な評価を行ってその診断と治療**に従事しています。

Press Release

❖ 特記事項

大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野(橋本均教授)、附属創薬センター(中澤特任准教授)からなるマウス脳表現型センター、精神神経疾患 iPS センター、および大阪大学医学部附属病院神経科・精神科(橋本亮太准教授)にて、今までに集積してきた日本随一の精神疾患のリサーチリソース・データベース「ヒト脳表現型コンソーシアム」(詳細な脳機能データの付随する血液サンプル(ゲノムサンプル、血漿、RNA、不死化リンパ芽球)を 2000 例以上集めております。)は、Brain Phenotype HUB (BPHUB)を形成し、緊密に連携することにより、精神疾患の克服に向けたトランスレーショナル研究^{※10}を推進しています(右図)。



❖ 用語解説

※1 シナプス

神経細胞の神経情報を出力する側と入力される側の間に形成される神経活動のための情報伝達に
関与する接合構造。これにより神経回路が形成される。

※2 ドーパミン

脳に存在する神経伝達物質で、快感等の感情、意欲、学習に関与している。

※3 ARHGAP33 分子

タンパク質の分類と輸送に関与している細胞小器官ゴルジ体に局在しており、受容体といった細胞
表面に発現している分子の輸送を制御している。

※4 欠損マウス

遺伝子操作により、ある遺伝子を無効化(欠損)させたマウス。

※5 微小興奮性シナプス後電流

単一興奮性シナプスにおいて、後シナプスに流れる電流。前シナプスから放出された神経伝達物
質により後シナプスの受容体が開口し、イオンが流入することによりおこる。

※6 作業記憶

短い時間に情報を保持し、行動をするための記憶。ワーキングメモリーともいう。

※7 プレパルス抑制

驚愕反応をおこすための刺激の直前に弱い刺激を与えておくと驚愕反応が抑制される現象。脳の情
報処理に関連していると考えられている。

※8 神経栄養因子受容体

神経細胞の生存や機能に必要とされる液性タンパク質である神経栄養因子の細胞表面の受容体。

※9 一塩基多型

ある集団内で標準的なゲノム塩基配列と比較して、各個人によって一塩基が別の塩基に置き換わ
っている多様性のこと。集団内で 1%以上の頻度で見られる場合をいう。

※10 トランスレーショナル研究

基礎研究で得られた成果を医療技術や医薬品の確立といった臨床に橋渡しすることを目的に実施
する研究。

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究内容に関わる件>

大阪大学大学院薬学研究科附属創薬センター

特任准教授 中澤敬信（電話：06-6879-8182; E-mail: nakazawa@phs.osaka-u.ac.jp）

大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学教室

准教授 橋本亮太（電話：06-6879-3074; E-mail: hashimor@psy.med.osaka-u.ac.jp）

東京大学大学院医学系研究科神経生理学教室

教授 狩野方伸（電話：03-5841-3536; E-mail: mkano-ky@m.u-tokyo.ac.jp）

<事業に関わる件>

日本医療研究開発機構 脳と心の研究課

電話：03-6870-2222; E-mail: brain-pm@amed.go.jp

<報道に関わる件>

大阪大学大学院薬学研究科庶務係

電話：06-6879-8144; E-mail: yakugaku-syomu@office.osaka-u.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科総務係

電話：03-5841-3304; E-mail: ishomu@m.u-tokyo.ac.jp