

令和元年12月4日

薬物依存症等の精神・神経疾患の新規治療薬開発への鍵 ～ 報酬記憶制御の分子メカニズムを解明 ～

名古屋大学大学院医学系研究科神経情報薬理学の 貝淵 弘三 教授（責任著者）と 船橋 靖広 助教（筆頭著者）、医療薬学の 山田 清文 教授と 永井 拓 准教授の研究グループは、「快感」や「意欲」などの感情を引き起こすドーパミンによる報酬（快感）関連行動・記憶形成制御の分子メカニズムを明らかにしました。

ヒトの脳には約 1,000 億個の神経細胞が存在すると推定されており、これらがお互いに連結しながら複雑なネットワーク（神経回路）を形成しています。その中でも「報酬系」と呼ばれる神経回路の1つは、楽しさや気持ちよさをもたらす刺激（報酬刺激）に応答して活性化します。すると、快感や意欲などの感情が引き起こされ、我々はこれを経験として学習・記憶します。報酬系回路に関与する主な調節因子はドーパミンと呼ばれる神経伝達物質であり、一般的に“ハッピーホルモン”と呼ばれています。ドーパミンは脳の側坐核と呼ばれる部位の中型有棘神経細胞に作用し、細胞内で分子レベルの変化を引き起こし細胞の機能を調節します。また、ドーパミンは統合失調症や薬物依存症などの精神・神経疾患の病因や病態にも関係していると考えられています。報酬系回路においてドーパミンがどのように機能しているのかを分子レベルで正確に把握することは、これらの精神・神経疾患に対する効果的な治療法を開発する鍵となります。

本研究グループは、報酬記憶形成に関与する多機能タンパク質 CBP と結合するタンパク質として転写因子^{注1)} Npas4 を同定しました。また、ドーパミンが細胞内でタンパク質リン酸化酵素^{注2)} MAPK を活性化して Npas4 をリン酸化^{注3)} し、Npas4 と CBP との結合を促進することを見出しました。さらに、Npas4 のリン酸化は神経細胞のシナプス可塑性に関与する遺伝子発現を促進し、マウスの報酬関連行動や記憶形成を制御することを発見しました。すなわち、MAPK による Npas4 のリン酸化が報酬関連行動や記憶に関与することを本研究グループが世界で初めて明らかにしました。

本研究により、ドーパミンによる報酬関連行動や記憶の制御機構の一端が解明されました。この結果によって、ドーパミン神経系の機能不全が原因である統合失調症や薬物依存症などの精神・神経疾患の治療法の開発に繋がるが大いに期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Cell Reports」（日本時間 12 月 4 日午前 1 時）付の電子版に掲載されます。本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」の「精神疾患のヒトゲノム変異を基盤とする神経回路・分子病態に関する研究（代表 貝淵弘三）」の支援により実施されました。

ポイント

- Npas4 と呼ばれるタンパク質が報酬（快感）関連行動・記憶を制御する分子メカニズムを発見。
- 薬物依存症等の脳内報酬系回路が関与する精神・神経疾患の病態解明や治療法の開発に繋がることに期待。

1. 背景

ヒトの脳には約 1,000 億個の神経細胞が存在すると推定されており、これらがお互いに連結しながら複雑なネットワーク（神経回路）を形成しています。その中でも「報酬系」と呼ばれる神経回路の 1 つは、楽しさや気持ちよさをもたらす刺激（報酬刺激）に応答して活性化します。すると快感や意欲などの感情が引き起こされ、我々はこれを経験として学習します。報酬系回路に関与する主な調節因子はドーパミンと呼ばれる神経伝達物質であり、一般的に「ハッピーホルモン」と呼ばれています。ドーパミンは脳の側坐核と呼ばれる部位の中型有棘神経細胞に作用し、細胞内で分子レベルの変化を引き起こし細胞の機能を調節します。また、ドーパミンの機能不全は様々な精神・神経疾患で確認されています。例えば、ドーパミンの過剰は統合失調症、注意欠陥・多動性障害および強迫性障害を、反対に不足すると、うつ病やパーキンソン病を引き起こします。コカインや覚醒剤などの薬物依存症やギャンブル依存症はドーパミンによる快感を異常に求める状態です。報酬系回路においてドーパミンがどのように機能しているのかを分子レベルで正確に把握することは、これらの精神・神経疾患に対する効果的な治療法を開発する鍵となります。

2. 研究成果

ドーパミンは脳の側坐核領域の中型有棘神経細胞に作用し、D1 型ドーパミン受容体^{注4)} (D1R) を介して PKA や MAPK と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素を活性化します。これらのタンパク質リン酸化酵素は、標的のタンパク質をリン酸化することで、神経細胞の興奮や遺伝子発現を制御し、報酬関連行動とその学習・記憶の形成に貢献すると考えられています。しかしながら、ドーパミンがどのように遺伝子発現を制御し、報酬関連行動・記憶に関与しているのかについてはほとんど分かっていませんでした。本研究グループにより、以下の 3 つの事柄が明らかになりました。

1. Npas4 は CBP と結合する

CREB 結合タンパク質 (CBP) は他の様々なタンパク質との結合によって遺伝子の発現を調整する転写共役因子^{注5)} であり、脳の側坐核領域で CBP を欠損したマウスは報酬記憶能力の低下が認められることが報告されています。そこで、本研究グループはコカインにより報酬系回路を活性化させたマウスの脳から、CBP と結合するタンパク質を質量分析装置により網羅的に解析し、数百種類以上の CBP と結合するタンパク質の同定に成功しました。得られたデータを基にタンパク質の機能分類を行い、学習・記憶など脳機能に重要な役割を果たすと推定されている Npas4 と呼ばれる転写因子に着目しました。

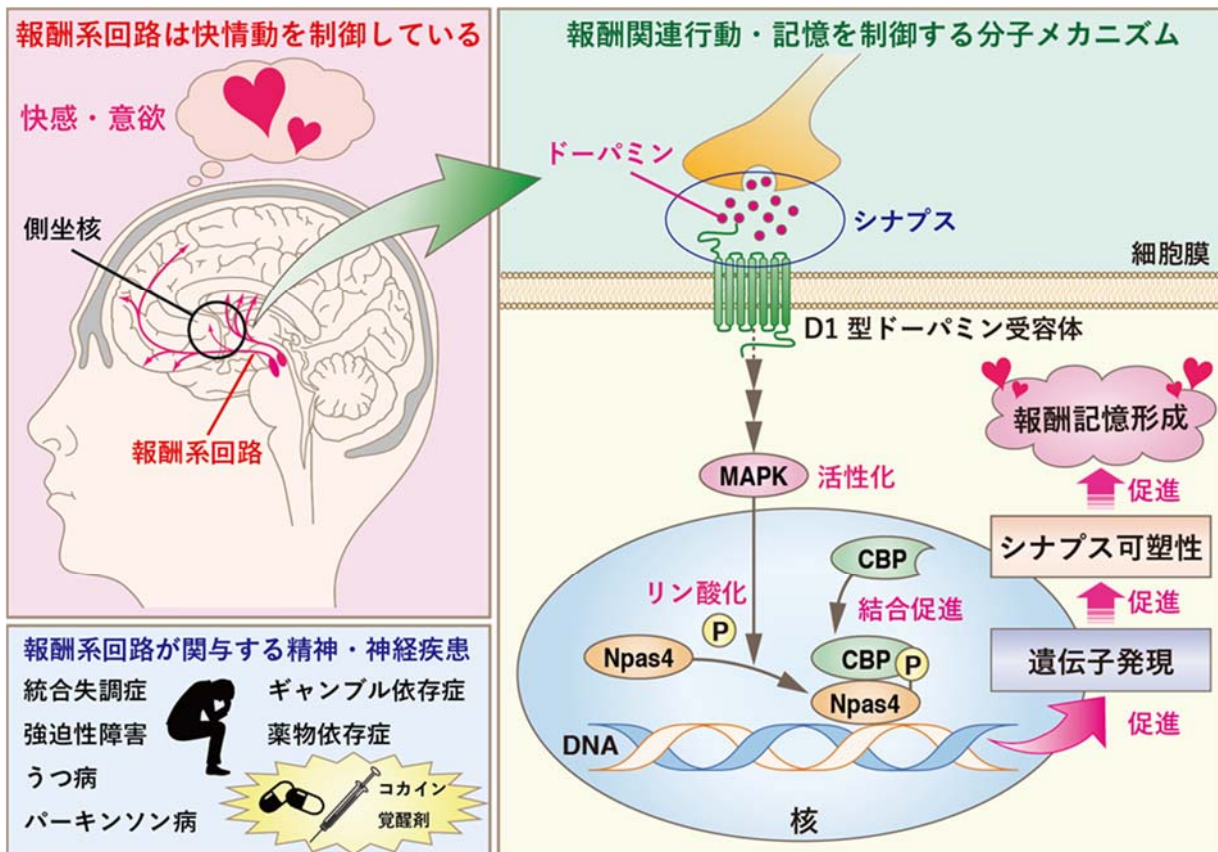
2. MAPKによる Npas4 のリン酸化は遺伝子発現を促進する

本研究グループはタンパク質リン酸化酵素 MAPK が転写因子である Npas4 をリン酸化し、Npas4 と CBP との結合を促進することを発見しました。ドーパミンがタンパク質リン酸化酵素 PKA の活性化を介して MAPK を活性化し、MAPK が Npas4 のタンパク質構造の中で 423、427、577、580、611、615 番目のセリンやスレオニンと呼ばれるアミノ酸をリン酸化することも見出しました。さらに、MAPK による Npas4 のリン酸化が、脳由来神経栄養因子^{注6)} BDNF などの「シナプス可塑性^{注7)}」に関連する遺伝子の発現を促進することも明らかにしました。

3. Npas4 とそのリン酸化は報酬関連行動・記憶を制御する

本研究グループは報酬関連行動・記憶における Npas4 の役割を解明するために、脳の側坐核領域に存在する D1R 発現神経細胞で特異的に Npas4 を欠損させたマウスを作製しました。その後、これらのマウスにコカインを投与して行動実験装置内の特定の場所を探索させることで、コカインの感覚効果と装置の環境を結びつける学習・記憶の訓練を行いました。その結果、Npas4 欠損マウスでは野生型のマウスと比べて記憶能力が低下していました。また、Npas4 欠損による記憶能力の低下は Npas4 を外来的に導入することで回復したのに対し、Npas4 のリン酸化部位を欠損させた変異体を導入した場合は回復しないことがわかりました。

以上の結果から、ドーパミン刺激により Npas4 が MAPK によってリン酸化されることで CBP と結合して神経細胞のシナプス可塑性に関与する遺伝子の発現を促進し、さらに報酬関連行動・記憶を制御することが明らかになりました (図右)。



3. 今後の展開

本研究により、ドーパミンによる報酬関連行動・記憶の制御機構の一端が解明されました。ドーパミン神経系の機能不全は、様々な精神障害や認知障害で確認されています。この研究は、統合失調症などの精神・神経疾患の治療法の開発は勿論、コカインや覚醒剤などの薬物依存症の治療法の開発にも役立つと考えられます（図左下）。

4. 用語説明

注1) 転写因子：私たちの遺伝情報が書き込まれている DNA はその配列が読み取られ、RNA として情報が写し取られます。この過程を転写といいます。さらに出来上がった RNA も配列が読み取られることで最終的にタンパク質が出来上がります。転写因子とは DNA に特異的に結合することで、転写を促進したり抑制したりするタンパク質のことです。

注2) タンパク質リン酸化酵素：タンパク質リン酸化酵素（キナーゼ）とは、特定のタンパク質にリン酸を結合させる酵素のことです。

注3) リン酸化：リン酸化とは、タンパク質にリン酸という物質が結合することです。生体内化学反応の一つで、細胞の特性を変化させます。また、病気の発症や進行、抑制にも関わっています。タンパク質はアミノ酸からできています。アミノ酸の中でもセリン、スレオニン、チロシンがリン酸化されます。

注4) ドーパミン受容体：受容体は主に細胞膜の表面に分布し、細胞外からの各種生理活性物質（神経伝達物質、ホルモンなど）を特異的に認識して結合し、生理活性物質の情報を細胞内に伝達します。脳の線条体や側坐核領域には D1 型ドーパミン受容体（D1R）を発現する神経細胞と D2 型ドーパミン受容体（D2R）を発現する神経細胞の異なる 2 種類の細胞が存在します。ドーパミンが D1R に結合すると細胞内でプロテインキナーゼ A（PKA）や MAP-キナーゼ（MAPK）と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素が活性化されます。逆に、ドーパミンが D2R に結合すると細胞内で PKA や MAPK の活性が抑制されます。

注5) 転写共役因子：転写因子とは異なり直接 DNA に結合しませんが、転写因子や RNA ポリメラーゼ（DNA から RNA への転写を行う酵素）などと複合体を形成することにより、転写を調節するタンパク質のことです。

注6) シナプス可塑性：脳内では神経細胞がシナプスを介して繋がり複雑な回路を作ることで情報を伝達しています。神経細胞同士を接続するシナプスは、私たちが様々なことを経験したり学習したりする時にシナプスを大きくしたり小さくしたりすることで、情報の伝わりやすさを操作しています。このシナプスの変化を、シナプスの可塑性と呼びます。

注7) 脳由来神経栄養因子：脳由来神経栄養因子とは、神経細胞の生存・成長・シナプスの機能亢進などの神経細胞の成長を調節するタンパク質のことです。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cell Reports（日本時間 12 月 4 日午前 1 時付の電子版）

論文タイトル：Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors

著者 : Yasuhiro Funahashi^{1,4}, Anthony Ariza^{1,4}, Ryosuke Emi¹, Yifan Xu¹, Wei Shan², Ko Suzuki¹, Sachi Kozawa¹, Rijwan Uddin Ahammad¹, Mengya Wu¹, Tetsuya Takano¹, Yoshimitsu Yura¹, Keisuke Kuroda¹, Taku Nagai², Mutsuki Amano¹, Kiyofumi Yamada² and Kozo Kaibuchi^{1,3,5,*}

所属:¹ Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa, Nagoya 466-8550, Japan.

² Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa, Nagoya 466-8550, Japan.

³ Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan.

⁴ These authors contributed equally

⁵ Lead Contact

*Correspondence

DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.116>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cel_Rep_191203en.pdf