

統合失調症の新たな治療戦略を発見 —副作用が少ない新規治療薬開発に期待—

【本研究のポイント】

・Rho キナーゼ 2 の働きを選択的に抑える薬剤が、統合失調症に関連する認知機能の障害や行動の異常を改善しました。

・KD025 の口からの投与は、効果がみられる量では、非選択的 Rho キナーゼ阻害薬で課題となる血圧低下や、従来の抗精神病薬で問題となることがある錐体外路症状、高プロラクチン血症、高血糖を認めませんでした。

・Rho キナーゼ 2 を標的とした治療が、従来の治療薬では課題となっていた副作用を抑えつつ、統合失調症の認知機能の障害などに対する新しい治療法の開発につながる可能性が示されました。

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学の田中里奈子 特任助教(研究当時、現 アラバマ大学バーミングハム校 博士研究員)、山田清文 名誉教授 (現 藤田医科大学 客員教授)、溝口博之 准教授、同大医学系研究科精神疾患病態解明学の尾崎紀夫 特任教授、藤田医科大学精神・神経病態解明センター神経行動薬理学研究部門の永井拓 教授らの研究グループは、マウスを用いた実験を行いました。

その結果、Rho キナーゼ 2^{※1} の働きを選択的に抑える薬剤が、統合失調症に関連する認知機能の障害や行動の異常を改善し、さらに副作用も起こりにくい可能性を明らかにしました。

統合失調症の治療薬は、幻覚や妄想などには効果がありますが、考える力や覚える力などの認知機能の障害には十分な効果が得られないことがあります。また、身体の動かしにくさなどの副作用が問題になることがあります。研究グループはこれまで、日本人統合失調症患者のゲノム解析^{※2} により、発症に強く関わる ARHGAP10^{※3} 遺伝子バリエーション^{※4} を見だし、そこから Rho キナーゼが新しい治療の標的になり得ることを報告してきました。しかし、これまでの Rho キナーゼの働きを抑える薬には血圧低下を起こす可能性があり、治療薬として使う上で課題がありました。

そこで本研究では、脳に多く存在する Rho キナーゼ 2 に着目し、統合失調症の特徴を再現した複数のモデルマウスに、Rho キナーゼ 2 選択的阻害薬 KD025 を投与しました。その結果、認知機能の障害や行動の異常が改善したほか、神経細胞どうしのつながりに関わるスパイン^{※5} の減少も改善しました。さらに、KD025 は、効果がみられる量では、血圧低下や錐体外路症状^{※6}、高プロラクチン血症^{※7}、高血糖^{※8} といった副作用は認められませんでした。これらの結果は、Rho キナーゼ 2 を標的とした治療が、従来の治療薬では課題となっていた副作用を抑えつつ、統合失調症の認知機能の障害などに対する新しい治療法の開発につながる可能性を示しています。

本研究成果は、2026 年 4 月 1 日に、雑誌『Molecular Psychiatry』にオンライン掲載されました。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)脳科学研究戦略推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト 研究開発課題名「精神疾患リスクバリエーションに基づくモデル系の活用と多モダリティ産学連携による創薬シーズ及び層別化バイオマーカー開発」、このほか関連する複数の AMED 課題の支援を受けて実施されました。

1. 背景

統合失調症では、幻覚や妄想などの症状を和らげる薬はありますが、考える力や覚える力などに関わる認知機能の障害には十分な効果が得られないことがあります。また、治療に使われる薬によっては、身体の動かしにくさ、ホルモンの変化、血糖値の上昇などの副作用がみられることもあり、より安全で効果的な新しい治療法の開発が求められています。

研究グループはこれまで、日本人統合失調症患者のゲノム解析から、発症に強く関与する ARHGAP10 遺伝子バリエーションを見だしてきました。この遺伝子は、細胞の働きを調節する Rho キナーゼ(ROCK) という分子と関わっており、研究グループは、Rho キナーゼの働きを抑えることで、統合失調症に係る脳や行動の異常を改善できる可能性を報告してきました。

一方で、これまでの Rho キナーゼの働きを抑える薬には、血圧低下を起こすおそれがありました。そこで本研究では、脳に多く存在する Rho キナーゼ 2 に注目し、この分子を選択的に抑えることで、効果を保ちながら副作用を少なくできないか調べました。

2. 研究成果

本研究では、統合失調症の特徴を再現した複数のモデルマウスを用いて、Rho キナーゼ 2 選択的阻害薬 KD025 の効果を調べました。その結果、考える力や見分ける力、記憶に関わる認知機能の障害が改善し、一部の行動の異常も改善することが確認されました(図1)。

また、患者で見つかった遺伝子の特徴を再現したマウスでは、脳の前頭前野^{※9}でみられる、神経細胞どうしのつながりに関わるスパインの減少も改善しました(図1)。これは、KD025 が、脳の働きだけでなく、神経細胞のつながりの異常にも良い影響を与える可能性を示しています。

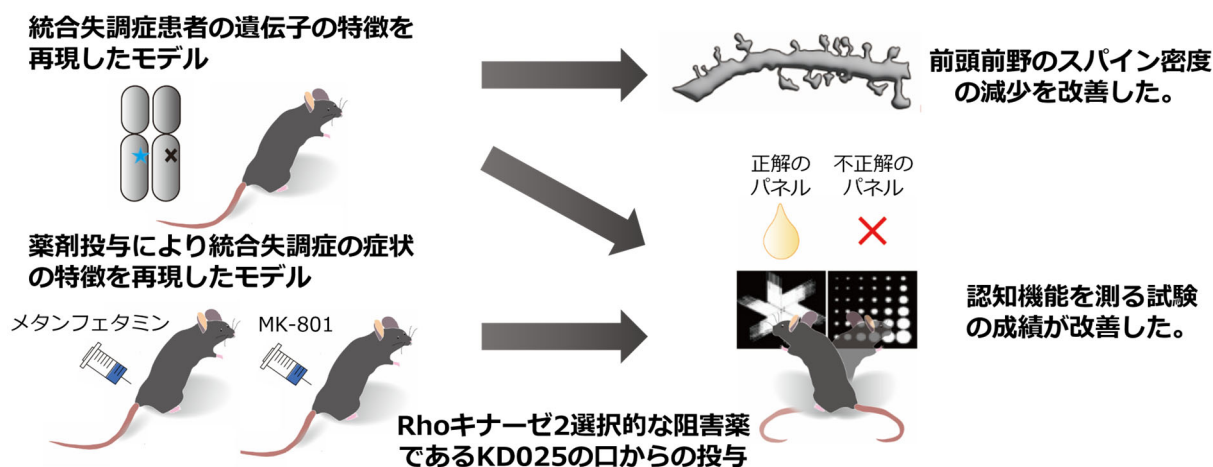


図1 KD025 の投与は、統合失調症患者の遺伝子の特徴を再現したモデルマウス(*Arhgap10* 遺伝子改変マウス)のスパインの減少を改善した。さらに、同マウスや薬剤投与により統合失調症の症状を再現したモデルの認知機能の障害を改善した。

さらに、KD025 を口から投与した場合、効果がみられる量では、血圧低下に加え、従来の抗精神病薬で問題となることがある 錐体外路症状、高プロラクチン血症、高血糖も認められませんでした(図2)。これらの結果から、KD025 は、統合失調症に関連する症状の改善と副作用の少なさの両立が期待される薬の候補であることが示されました。

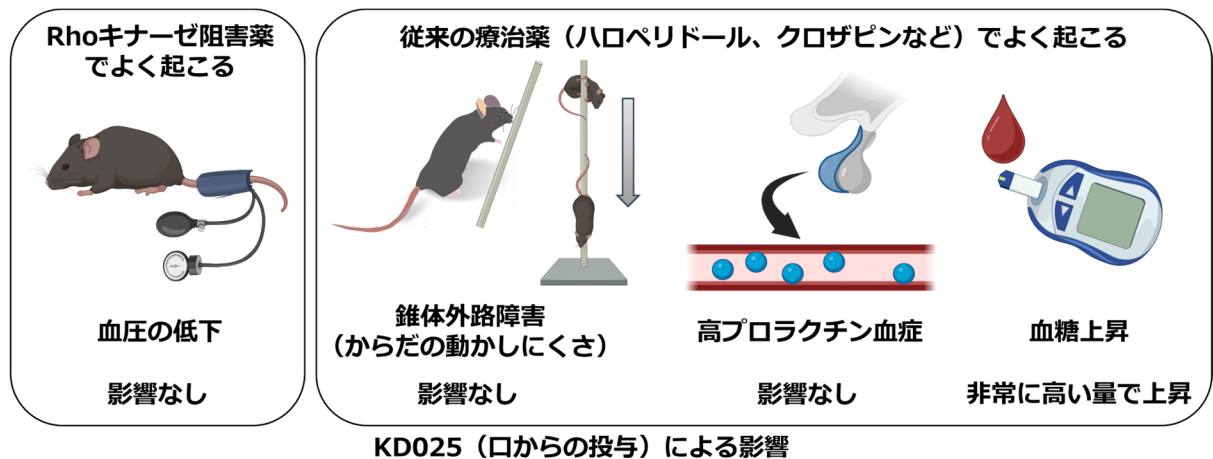


図 2 KD025 を口から投与した場合、効果がみられる量では、血圧低下、錐体外路症状、高プロラクチン、及び血糖上昇を引き起こさなかった(BioRender.com を使用して作成した)。

今後の展開

今回の研究は、Rho キナーゼ 2 を標的とした治療が、統合失調症の認知機能の障害などに対する新しい治療法につながる可能性を示したものです(図3)。特に、これまで十分な治療法が少なかった認知機能の障害に対して、新たな治療の道を開く成果といえます。

今後は、なぜ KD025 が脳の働きや神経細胞のつながりを改善するのか、その仕組みをさらに詳しく調べるとともに、安全性や有効性をより丁寧に検証していく必要があります。こうした研究を積み重ねることで、より安全で効果的な統合失調症治療薬の開発につながることを期待されます。

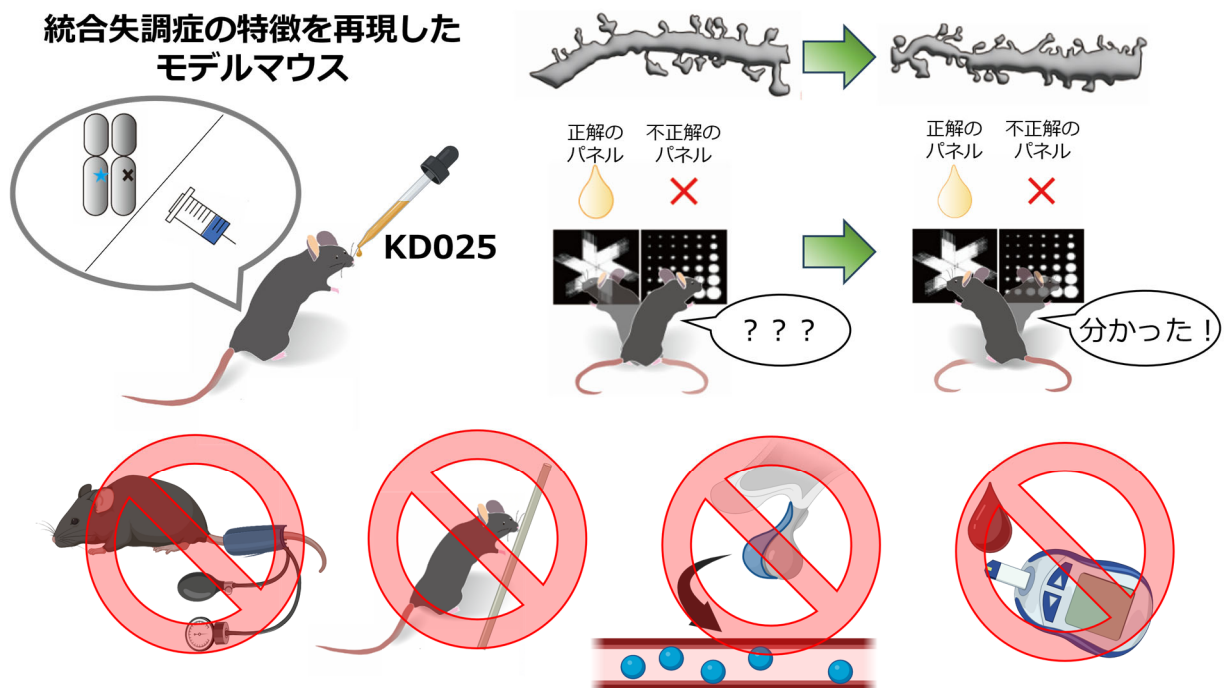


図 3 本研究のまとめ (BioRender.com を使用して作成した)

3. 支援・謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)脳科学研究戦略推進プログラム(精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト 研究開発課題名「精神疾患リスクバリエーションに基づくモデル系の活用と多モダリティ産学連携による創薬シーズ及び層別化バイオマーカー開発」、「統合失調症と自閉スペクトラム症の多階層情報の統合による病態解明」、「多階層的解析を基盤とした薬物依存症の解明」、「IGF-1 受容体作動薬を起点とする自閉スペクトラム症ハイリスクバリエーションに基づく層別化法・治療薬開発」、「多階層的解析を基盤とした薬物依存症の解明」、「糖鎖による神経回路形成制御とその破綻:精神疾患の病態解明」、「脳を守り、育て、活かす、睡眠によるライフコースアプローチ」、「ストレスを介する疾病発症の分子メカニズムの解明とバイオマーカー検出技術創成」)の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

※1 Rho キナーゼ 2

細胞の働きを調節する酵素の一つで、Rho という分子によって活性化されます。神経細胞の形づくりやつながり、学習や記憶に関わる脳の働きに重要な役割を持ちます。Rho キナーゼには複数のタイプがあり、その中でも Rho キナーゼ 2 は脳に多く存在します。論文の中では ROCK2 と表記されています。

※2 ゲノム解析

生物が持つすべての遺伝情報(ゲノム)を網羅的に調べる解析手法です。疾患の発症に関わる遺伝子や遺伝子バリエーションを同定することで、病態の解明や新たな治療標的の探索に役立ちます。

※3 ARHGAP10

RhoGTP-アーゼ活性化タンパク質 10 という名前の遺伝子で、神経細胞の発達と機能の維持に関わっています。

※4 バリエーション

同じ生物集団の中で見られる遺伝子型の違いのことです。変異とも呼びます。

※5 スパイン

成熟した神経細胞上に存在する棘状の構造体のことです。別の神経細胞から放出された神経伝達物質を受け取って、記憶・学習などの機能に強く関与しています。

※6 錐体外路症状

薬剤の影響などにより生じる不随意運動や筋のこわばりなどの運動障害を指します。

※7 高プロラクチン血症

血液中のホルモンであるプロラクチンの濃度が異常に高くなる状態です。

※8 高血糖

血液中のブドウ糖(血糖)の値が通常より高くなった状態を指します。

※9 前頭前野

大脳前頭葉の前方にある領域で、複雑な認知行動、性格、意思決定、および適切な社会的行動の計画や実行に関与します。

【論文情報】

雑誌名:Molecular Psychiatry

論文タイトル: Antipsychotic-like effects of the selective Rho-kinase 2 inhibitor KD025 in genetic and pharmacological mouse models of schizophrenia

著者: Rinako Tanaka, Jingzhu Liao, Yue Liu, Wenjun Zhu, Kisa Fukuzawa, Masamichi Kondo, Masahito Sawahata, Daisuke Mori, Akihiro Mouri, Hisayoshi Kubota, Daiki Tachibana, Yohei Kobayashi, Tetsuo Matsuzaki, Taku Nagai, Toshitaka Nabeshima, Kozo Kaibuchi, Norio Ozaki, Hiroyuki Mizoguchi, Kiyofumi Yamada

DOI: 10.1038/s41380-026-03567-7

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Mol 260414en.pdf>