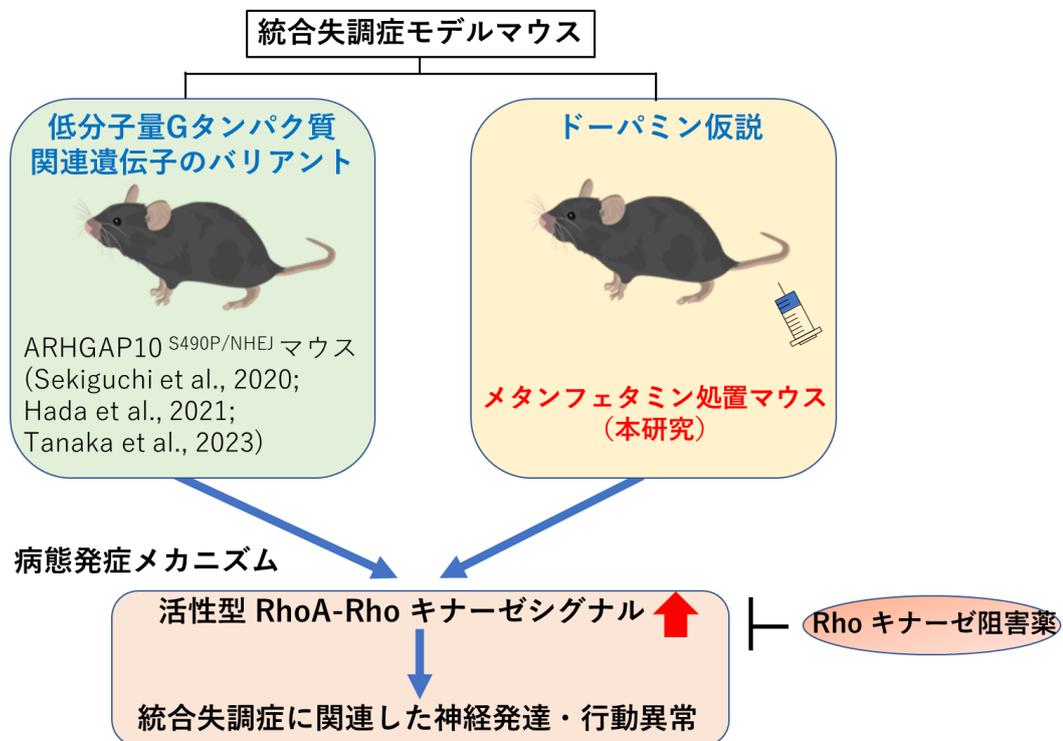


統合失調症の新規治療薬の開発に朗報： Rho キナーゼ阻害薬による ドーパミン仮説モデルマウスの認知機能障害の改善を 新たに説明

【ポイント】

- ・統合失調症のドーパミン仮説に基づくメタンフェタミン^{※1} 処置マウスの認知機能障害に対して、Rho キナーゼ(ROCK)^{※2} 阻害薬であるファスジルが改善効果を示すことを明らかにした。
- ・統合失調症に大きく関わる内側前頭前皮質^{※3} および背内側線条体^{※4} などの脳領域において、メタンフェタミンにより ROCK が異常に活性化されることを確認した。
- ・内側前頭前皮質および背内側線条体に ROCK 阻害剤を微量注入することでメタンフェタミン処置マウスの認知機能障害を改善することを示した。
- ・ROCK が *ARHGAP10* 遺伝子などの低分子量 G タンパク質シグナル^{※5} 関連遺伝子バリエーション^{※6} を有する患者のみならず、広く統合失調症患者に対する新規治療標的となる可能性が示唆された。



【要旨】

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 Liao Jingzhu 大学院生(現 米国・カルフォルニア大学リバーサイド校 博士研究員)、溝口博之 准教授、山田清文 教授、同大医学系研究科精神疾患病態解明学の尾崎紀夫 特任教授らの研究グループは、Rho キナーゼ(ROCK)阻害剤であるファスジルが統合失調症のドーパミン仮説に基づく薬理的統合失調症モデルマウス^{※7} の認知機能障害を改善することを明らかにしました。

これまでに同研究グループは、日本人統合失調症患者対象のゲノム解析により、発症に強く関与する *ARHGAP10* 遺伝子バリエントを同定しました(Sekiguchi M et al., *Transl Psychiatry*, 2020)。さらに、このリスクバリエントを模した *Arhgap10* 遺伝子改変マウスを作出し、*Arhgap10* 遺伝子バリエントにより引き起こされる統合失調症の病態に ROCK が関与している可能性を明らかにし、*ARHGAP10* 遺伝子バリエントをもつ患者に対する治療薬として ROCK 阻害薬が有望であることを示しました(Tanaka R et al., *Pharmacol Res*, 2023)。しかし、*ARHGAP10* 遺伝子バリエントをもつ患者は極めて稀であり、同遺伝子を含む低分子量 G タンパク質関連遺伝子バリエントを有する患者のみならず、広く統合失調症患者に対して ROCK 阻害薬が有効かどうか明らかにする必要があります。

本研究では、ファスジルが *Arhgap10* 遺伝子バリエントを持たない薬理的統合失調症モデルであるメタンフェタミン処置マウスの認知機能障害を改善することを明らかにしました。さらに、メタンフェタミン処置により内側前頭前皮質や背内側線条体などの脳領域において ROCK が異常に活性化することで認知機能障害が誘発されることを示しました。この結果は、*ARHGAP10* 遺伝子を含む低分子量 G タンパク質シグナル関連遺伝子の異常の有無に関わらず、ROCK が統合失調症の新規治療標的となる可能性を示唆するものであり、ROCK 阻害薬は治療困難な認知機能障害に対して有効であると思われます。

本研究成果は「*Pharmacological Research*」2023 年 8 月号に掲載されました。

1. 背景

統合失調症は、約 100 人に 1 人の割合で発症する重篤な精神疾患です。現在の治療薬は、幻覚・妄想などの陽性症状には効果を示しますが、意欲の低下などの陰性症状や認知機能の低下に対する効果は乏しいことが課題です。統合失調症は、さまざまな遺伝要因にストレスなどの環境因子が加わることで発症すると言われていたますが、そのメカニズムはいまだ解明されていません。そこで、新しい統合失調症の治療薬を開発するために遺伝要因により引き起こされる統合失調症の病態の解明が求められています。

2. 研究成果

ROCK 阻害薬であるファスジルは、メタンフェタミン誘発性視覚弁別試験^{※8}における障害を用量依存的に改善し、メタンフェタミン投与後の内側前頭前野および背内側線条体における神経活動のマーカである c-Fos^{※9} 陽性細胞数の増加を有意に抑制しました。一方、メタンフェタミン処置により内側前頭前野および背内側線条体において ROCK の基質タンパク質であるミオシンホスファターゼ調節サブユニット 1 (MYPT1; Thr696) やミオシン軽鎖キナーゼ 2 (MLC2; Thr18/Ser19) のリン酸化が増加し、ファスジルはこれを抑制しました。さらに、化学構造の異なる ROCK 阻害薬 Y-27632 を内側前頭前野あるいは背内側線条体に微量注入することで、メタンフェタミン誘発性視覚弁別障害は有意に改善しました。以上の結果より、メタンフェタミンは内側前頭前野と背内側線条体の ROCK を活性化して認知障害を引き起こすこと、さらに ROCK 阻害薬は皮質-線条体回路に作用してメタンフェタミン誘発認知機能障害を改善することを示しました。

3. 今後の展開

ROCK には二つのサブタイプ(ROCK1 および ROCK2)が存在することから、治療標的の最適化と選択性の高い ROCK 阻害薬の開発、並びに ROCK シグナルに焦点を絞った統合失調症の病態解明を進める予定です。

◎本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)脳とこころの研究推進プログラム(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「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」の支援を受けて実施されました。

4. 用語説明

※1 メタンフェタミン

主にドーパミン神経系に作用してドーパミン遊離量を増やすことで、精神的な興奮作用を示します。

※2 Rho キナーゼ(ROCK)

低分子量 GTP 結合タンパク質の一つである Rho により活性化されるタンパク質リン酸化酵素の一つです。多くのタンパク質のリン酸化に関与し、発生・発達期における神経管形成、神経突起伸長制御、シナプス形成に加え、成体でのシナプス可塑性などに重要な役割を果たしています。

※3 内側前頭前皮質

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。

※4 背内側線条体

大脳基底核の構成領域の一つで、運動機能、意思決定や弁別学習などに関与します。

※5 低分子量 G タンパク質シグナル

分子量 20-30kDa のグアノシン三リン酸(GTP)結合タンパク質です。グアノシン二リン酸(GDP)結合型から GTP 結合型への転換により活性型となり、特異的な標的分子に結合して細胞内シグナルを伝達する分子スイッチとして機能します。

※6 バリエーション

各個人が持っているゲノムの違い。

※7 薬理的統合失調症モデルマウス

統合失調症の病態仮説としてドーパミン神経系の機能亢進(ドーパミン仮説)やグルタミン酸神経系の機能低下(グルタミン酸仮説)が提唱されており、これらを模倣するために覚醒剤(ドーパミン仮説)やグルタミン酸受容体アンタゴニスト(グルタミン酸仮説)などの薬物を処置して作成した統合失調症の動物モデルです。抗精神病薬の薬効評価に広く用いられてきました。

※8 視覚弁別試験

認知機能を評価する試験です。報酬がもらえる正解のパネルと報酬がもらえない不正解のパネルの二種類を弁別する試験であり、人間にも適応される試験です。

※9 c-Fos

神経活動の活性化を示すマーカーとして使用されます。神経活動が亢進すると、c-Fos タンパク質の発現が誘導されるため、c-Fos 陽性細胞の増加は、活性化した神経細胞が増加していることを示しています。

【論文情報】

雑誌名:Pharmacological Research

論文タイトル:Rho kinase inhibitors ameliorate cognitive impairment in a male mouse model of methamphetamine-induced schizophrenia

著者名・所属名:

Jingzhu Liao^a, Geyao Dong^a, Wenjun Zhu^a, Bolati Wulaer^a,
Hiroyuki Mizoguchi^a, Masahito Sawahata^a, Yue Liu^a, Kozo Kaibuchi^c,
Norio Ozaki^d, Toshitaka Nabeshima^{e,f}, Taku Nagai^{a,b},
Kiyofumi Yamada^{a,f,*}

^aDepartment of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550,
Japan

^bDivision of Behavioral Neuropharmacology, International Center for Brain Science (ICBS), Fujita Health University, Toyoake 470-1192, Japan

^cInstitute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1129, Japan

^dDepartment of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8560, Japan

^eLaboratory of Health and Medical Science Innovation, Fujita Health University Graduate School of Health Sciences, Toyoake 470-1192, Japan

^fJapanese Drug Organization of Appropriate Use and Research, Nagoya, Aichi, Japan

DOI: [10.1016/j.phrs.2023.106838](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106838)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pha_230817en.pdf