

統合失調症モデルマウスの認知機能の改善に成功
～統合失調症の認知機能障害の治療法開発に新しい道～

<概要>

獨協医科大学 先端医科学統合研究施設 先端医科学研究センター 認知・記憶研究部門の有銘預世布講師、大川宜昭准教授（部門長）、東北大学大学院 薬学研究科 薬物送達学分野 内田康雄准教授（現 広島大学 大学院医系科学研究科 医療薬剤学 教授）、富山大学 学術研究部医学系 行動生理学講座 高雄啓三教授らの研究チームは、既存の薬物療法では治療が困難な統合失調症の認知機能障害に着目し、統合失調症の薬理学的モデルマウスであるフェンサイクリジン（PCP）*1を慢性投与したマウスを詳細に解析し、次の4点を明らかにしました（図1）。

- ① ワーキングメモリ*2に障害をもつ統合失調症モデルマウスを詳細に解析し、障害の責任領域と想定されてきた前辺縁皮質（大脳皮質の前頭前野の1領域）の興奮性ニューロンへ入力する、興奮性のシナプス*3とパルブアルブミン陽性抑制性ニューロン*4からの抑制性シナプスの両方に異常を見出しました。これは統合失調症患者の死後脳解析で繰返し報告されている知見と類似しています。
- ② 前辺縁皮質のパルブアルブミン（PV）陽性抑制性ニューロンの神経活動を化学遺伝学で活性化させることで、モデルマウスのワーキングメモリ障害を改善させることに成功しました。
- ③ さらに、ヒトの臨床用量を模倣したマウスにおける抗精神病薬の慢性投与方法*5を確立しました。この薬剤投与方法では、モデルマウスが示す低用量の急性PCP投与への過感受性は改善する一方、モデルマウスのワーキングメモリ障害は改善しないという、臨床における抗精神病薬の効果と一定程度類似した結果を示しました。
- ④ 上記②の手法によるモデルマウスのワーキングメモリ障害の改善効果は、上記③の抗精神病薬慢性投与下においても発揮されることに加え、PCPへの過感受性の改善効果には影響を及ぼさないことを見出しました。

これらの成果は、統合失調症の幻覚・妄想などの緩和や再発予防に寄与する抗精神病薬と既存の医療では治療が困難な認知機能障害の改善を同時に実現する、新たなメカニズムに立脚した治療法開発の糸口となることが期待されます。

本研究成果は、2023年12月4日に米国神経精神薬理学誌「*Neuropsychopharmacology*」にオンライン版で公開されました。

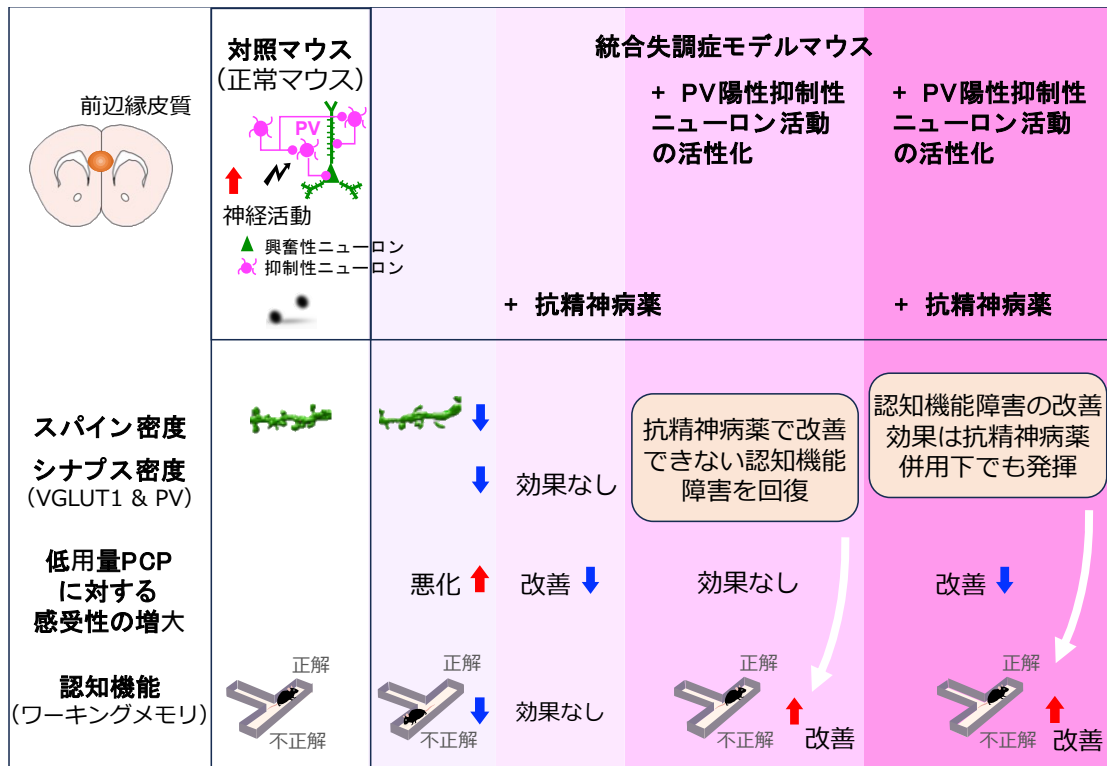


図1 本研究のまとめ

<研究の背景>

統合失調症は、およそ 100 人に 1 人の割合で発症する精神疾患で、決して珍しくはありません。主に、幻覚・妄想や意欲の低下などに加え、記憶や注意、問題解決能力といった認知機能に障害が認められますが、十分な治療法が確立されていません。さらに、本人の苦悩はもちろんのこと、家族などの負担も大きく、また社会的な損失も非常に大きな疾患です。特に認知機能障害は、精神症状の軽重よりも患者の機能的転帰^{*6}に強く直結することが知られているにもかかわらず、既存の医療では十分な治療効果が得られない、重大なアンメットメディカルニーズ（未だ有効な治療法が確立されていない医療ニーズ）であり、既存薬とは異なる新たなメカニズムに立脚した治療戦略の創出が求められています。

<研究成果>

統合失調症患者ではワーキングメモリや実行機能などの認知機能の低下が知られています。我々はワーキングメモリに障害をもつ、フェンサイクリジン^{*}を慢性投与した統合失調症モデルマウスを詳細に解析し、障害の責任領域と考えられる前辺縁皮質の 2-3 層において樹状突起スパイン^{*7}や小胞性グルタミン酸トランスポーター1 (VGLUT1) 陽性の興奮性シナプス（皮質からの神経終末）数の減少とパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンから興奮

性ニューロンの細胞体へのシナプス（バスケット細胞からの強力な抑制性の神経終末）数の減少を見出しました。次に、特異的な神経回路活動の操作技術として化学遺伝学 (DREADDs)^{*8}、計測技術としてカルシウムイメージング法^{*9}を用い、前辺縁皮質のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンを特異的に活性化できることを実証し、この手法を用いて、前辺縁皮質のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンを特異的に活性化することで、モデルマウスのワーキングメモリ障害を改善できることを発見しました。

次に、統合失調症患者の実生活では、幻覚・妄想などの治療や再発予防の観点から抗精神病薬の服薬継続が必要なことに着目し、ヒトの臨床用量を反映した抗精神病薬の慢性投与方法をマウスにおいて実現することを試みました。結果、液体クロマトグラフィー接続型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた脳内受容体結合試験による検証を経て、線条体において 60～80%のドーパミン D2 受容体を少なくとも 4 週間持続的に占拠できる投与方法を確立しました。この抗精神病薬の慢性投与は、統合失調症患者と同様にモデルマウスが持つ低用量 PCP に対する過感受性を抑制することが明らかになりました。一方、この抗精神病薬投与方法は、前辺縁皮質における VGLUT1 陽性シナプス、パルブアルブミン陽性抑制性ニューロンから興奮性ニューロンへの抑制性シナプス、モデルマウスの認知機能障害のいずれにも影響を及ぼさないことを見出しました。

最後に、抗精神病薬の持つ強みである低用量の急性 PCP 投与に対する過感受性の抑制作用と、前辺縁皮質のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンの特異的な活性化によるワーキングメモリの改善作用が同時に実現可能かどうかを検証しました。結果、両者は共存できることを発見しました。すなわち、抗精神病薬の慢性投与は前辺縁皮質のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンの特異的な活性化によるワーキングメモリの改善作用を阻害せず、かつ前辺縁皮質のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンの特異的な活性化は抗精神病薬慢性投与の低用量 PCP に対する過感受性の抑制作用を阻害しませんでした。

<社会的意義・今後の展望>

統合失調症患者ではワーキングメモリや実行機能などの認知機能の低下だけではなく、幻覚や妄想などの抑制や再発予防の観点から服薬の継続が必要です。本研究で得られた結果は、前頭前野のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロンの活性化が、上記の目的を達成しながら、かつこれまでの治療法では困難であった認知機能障害の改善を同時に実現する新たなメカニズムに立脚した治療戦略になる可能性を示唆しています。今後、モデルマウスにおける認知機能障害の改善メカニズムを詳細に解析していくことで、統合失調症の病態メカニズムの解明や、前頭前野のパルブアルブミン陽性抑制性ニューロン活性化による改善作用を模倣する薬剤の探索によって新たな治療法の開発の糸口になることが期待されます。

本研究成果は、以下の支援によって行われました。

- ・ 科学研究費補助金 (17K16397, 20K07925, 23K07042, 19H04899)
- ・ 喫煙科学研究財団助成金
- ・ 獨協国際医学教育研究財団賞

- ・ アステラス病態代謝研究会
- ・ 内藤記念科学振興財団
- ・ ブレインサイエンス振興財団
- ・ 武田科学振興財団

<論文情報>

論文タイトル：Activation of prefrontal parvalbumin interneurons ameliorates working memory deficit even under clinically comparable antipsychotic treatment in a mouse model of schizophrenia.

(前頭前野のパルブアルブミン陽性 GABA 作動性神経の特異的な活性化は臨床用量を反映した抗精神病薬の慢性投与下でさえも統合失調症モデルマウスのワーキングメモリ障害を改善する)

著者：Yosefu Arime, Yoshito Saitoh, Mikiko Ishikawa, Chikako Kamiyoshihara, Yasuo Uchida, Kazuki Fujii, Keizo Takao, Kazufumi Akiyama, Noriaki Ohkawa

雑誌名：Neuropsychopharmacology 2023年12月4日オンライン公開

DOI：10.1038/s41386-023-01769-z

<用語解説>

*1 フェンサイクリジン (PCP)

NMDA 型グルタミン酸受容体の阻害作用を有し、乱用者では統合失調症と非常に類似した種々の症状（陽性症状、陰性症状、認知機能障害）が引き起こされることが知られている。また、急性の PCP 投与は統合失調症患者の精神症状を増悪することが知られている。

*2 ワーキングメモリ

作業記憶とも訳す。必要な情報を一時的に（数秒から数十秒間）脳内に保持し、その記憶に基づいて一連の情報処理を行う認知機能の1種。

*3 シナプス

神経細胞同士などのつなぎ目領域で、情報伝達のための構造。化学シナプスでは神経細胞の電気信号を神経伝達物質が媒介し、次の神経細胞などに信号を伝える。

*4 パルブアルブミン (PV) 陽性抑制性ニューロン

GABA を神経伝達物質とする抑制性の神経細胞（ニューロン）の1種であり、カルシウム結合タンパク質であるパルブアルブミンを発現する。近傍の興奮性ニューロンの細胞体に強力な抑制性シナプスを形成し、それらの発火タイミングを制御する特徴を有する。ガンマ帯域オシレーションの発生に非常に重要な役割を果たす。

***5 抗精神病薬**

抗精神病薬の薬物療法の中心として使用し、ドーパミン D2 受容体を共通の主要な標的としています。D2 受容体の占有率が 60%以上で抗精神病作用が発揮され、80%以上で主要な副作用である錐体外路症状が出現することが報告されています。抗精神病薬の血中半減期はげっし類ではヒトと比べて極めて短時間であることが分かっています。

***6 機能的予後（転帰）**

就労・家事・学業などの社会活動、日常生活技能の回復（獲得）、社会復帰の成否など。

***7 樹状突起スパインシナプス**

神経細胞の樹状突起上にあるとげ状の構造物で、学習や記憶に応じてその形態や大きさが動的に変化する。特に、スパイン頭部の大きさは神経伝達効率に強く相関することが知られている。

***8 化学遺伝学（DREADDs）**

人工的に遺伝子変異を加えた生体内の物質には反応しない人工受容体と、合成された特異的リガンド（本研究ではデスクロクロザピンを使用）を用いて、特定の神経細胞や神経回路の活動を活性化または抑制させる手法。DREADD は Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs の略。

***9 カルシウムイメージング法**

神経発火に伴い神経細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇することを利用し、蛍光を発する色素やセンサータンパク質を用いて神経細胞の活動を蛍光に変換し可視化することで、神経活動の時空間的情報を得る手法である。

<問い合わせ先>

【研究に関すること】

獨協医科大学 先端医科学統合研究施設 先端医科学研究センター

認知・記憶研究部門 講師 有銘 預世布（ありめ よせふ）

E-mail : yarime(a)dokkyomed.ac.jp

部門長／准教授 大川 宜昭（おおかわ のりあき）

E-mail : nohkawa (a)dokkyomed.ac.jp

【広報に関すること】

獨協医科大学 企画広報部

TEL : 0282-87-2107 E-mail : kikaku(a)dokkyomed.ac.jp

*E-mail は上記アドレス(a)の部分を@に変えてお使いください。