

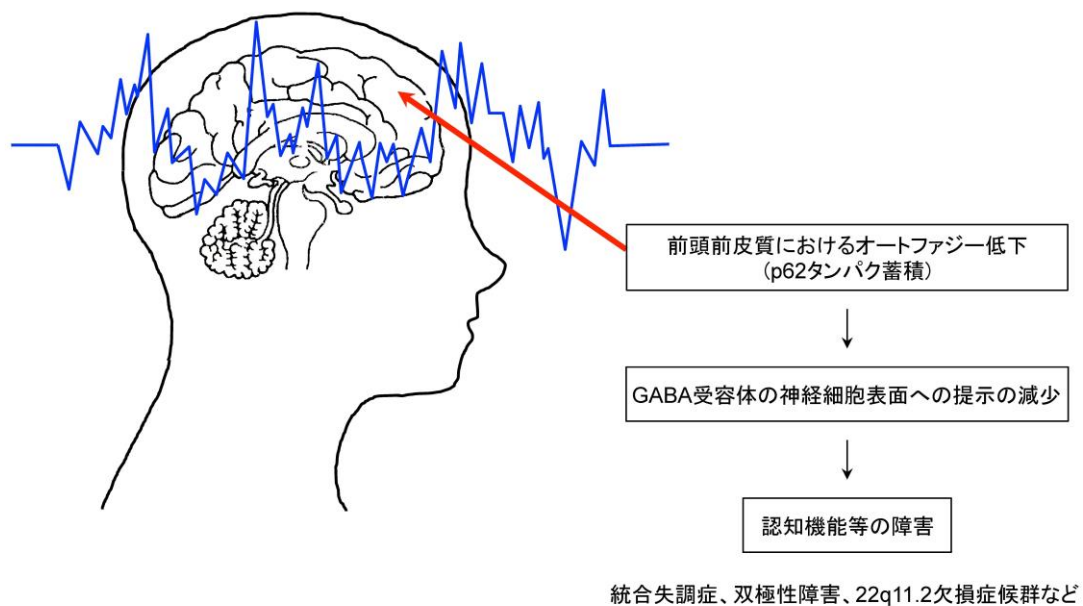
神経細胞のオートファジー機能の低下と精神疾患との関連を実証

—精神疾患の新たな治療戦略の開発に期待—

概要

京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター（センター長：成宮周教授）と先端国際精神医学講座（講座主任：澤明客員教授）の連携で行われていた TK プロジェクト統合失調症研究グループ（平成 28 年度にて終了）の友田利文 京都大学医学研究科特定准教授（現・トロント大学）、櫻井武 同特定教授、大阪大学 疋田貴俊 教授（共に TK プロジェクト元特定准教授）、住友明子 京都大学医学研究科特定研究員らは、米国ジョーンズホプキンス大学医学部統合失調症疾患センターの石塚公子助教授らとの国際共同研究を行い、①神経細胞のオートファジー機能の低下が、ヒトの精神疾患に類似の行動異常をマウスで引き起こすこと、②これらの行動異常はオートファジーの機能を活性化することにより改善すること、③さらにオートファジーの機能低下がヒトの精神疾患で実際に確認されることを検証し、報告しました。これらの成果により、ヒトの精神疾患の中に、オートファジーの機能低下によって引き起こされるものが存在することが示唆されます。本研究成果は、統合失調症等の精神疾患の原因の一つを解明したことに加えて、オートファジーの機能低下を標的とした精神疾患の新たな治療戦略の開発につながることが期待できます。

本研究成果は、2018 年 6 月 8 日に米国の科学雑誌「Human Molecular Genetics」のオンライン版で公開された論文（論文 1）および同じく 2018 年 8 月 15 日に米国の科学雑誌「Science Advances」に掲載の論文（論文 2）として発表されました。



1. 背景

精神疾患を持つ患者さんは、認知機能障害や感情障害などの症状をしばしば抱えています。しかし、これらの背景にある病態メカニズムが十分に解明されていないため、治療がむずかしいのが現状です。脳のはたらきかた、すなわち、外界の刺激に呼応して最適の反応の仕方を決める神経伝達のメカニズムに問題が生じて、これらの症状につながると考えられます。ただし、脳が本来のはたらき方から逸脱して最適ではないはたらき方に変化してしまう原因や、そこに至る過程に関して詳しいことはわかっていません。過去の研究から、各種のストレスには身体およびこころの健康なはたらきを阻害する可能性があることがわかっています。そこで私たちの研究グループは、脳のストレス応答システムの変調が精神疾患につながるのではないかと考え、変調したシステムがどのように神経伝達に影響を与えるかについて調べることにしました。

私たちはまず、オートファジーという細胞内分解機構に着目しました。オートファジー機構の解明で大隅良典先生が2016年にノーベル賞を受賞されたのは記憶に新しいところですが、これは古くなってダメージを受けた細胞内小器官や正しい構造に作られなかった出来損ないのタンパク質などが細胞内に蓄積するのを防ぐ重要な役割があります。また栄養飢餓や酸化ストレスのような各種ストレスの負荷がかかると、オートファジーが活性化され、細胞の健康を維持する上で重要なはたらきをすることもわかってきました。さらに、オートファジーが破綻すると、ガンや神経変性疾患のような身体に障害をもたらす病気になることが示されています。神経細胞の場合、オートファジーが正常に機能しないと次第に細胞が死滅していくこと、また、アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患の患者さんの脳にはオートファジーの異常があることが指摘されています。

これに対し、今回の私たちの研究では、オートファジーがストレス応答機能であることに着目しました。そして、オートファジーの異常によって、細胞死が起きることなく、脳のはたらき方が変化し、精神疾患に見られるような認知機能異常や情報処理機能異常が示される可能性を検討しました。

2. 研究手法・成果

私たちは、過去の研究から、オートファジーが低下したモデル動物（Ulk2 遺伝子改変マウス）であっても神経細胞死が起きない場合があることを見出していました。本研究では、このマウスの行動を詳細に解析し、ヒトの精神疾患で見られるものと類似の症状がないか検討しました。その結果、認知関連の異常や驚愕音に対する反応性に異常が見られることがわかりました。このマウスの神経細胞には、興奮性と抑制性の神経伝達のバランスが悪いという機能的な問題がありました。その原因の一つとして、マウス的大脑皮質の出力神経細胞において、本来オートファジーが正常に機能していれば分解されるはずの p62 等のタンパク質が蓄積することにより、抑制性の神経伝達物質（GABA）を受け取る GABA 受容体が、神経細胞の表面に十分に存在しない状態があることがわかりました。こうした問題が、使用したモデルマウスにおける認知機能の異常や脳の情報処理機能の変化を引き起こした原因の一つであることが考えられました。そこで、実験的に神経細胞表面の GABA 受容体の量を増やしたところ、異常であった認知機能や情報処理機能を回復させることができました。以上が京都大学の研究室で行った実験です。

次に、こうしたオートファジーの機能異常が、実際にヒトの精神疾患に関与しているかどうかを検証するために、患者さん由来のサンプルを大量に収集し臨床像に対応させて解析を行っている米国ジョンズホプキンス大学医学部統合失調症疾患センターのグループと共同研究を行いました。

ジョンズホプキンス大学の研究チームは、統合失調症や双極性障害の患者さんの鼻粘膜から嗅上皮神経様細

胞を採取しています。この神経細胞の生検は日本では行われていないもので、国際共同研究の意義を示しています。動物モデルでの知見を実際のヒトの疾患と対応させることは、動物モデルで構築された作業仮説が、医学的に意味があるかどうかを検証する唯一の方法です。

これらの細胞の分子の発現レベルを調べたところ、オートファジー機能の低下を示唆する変化がみられました。従って、動物モデルで示された作業仮説は、臨床研究を行うジョンスホプキンス大学チームと連携することで、臨床的にもその妥当性が実証されました。

3. 波及効果、今後の予定

以上の成果より、オートファジーの機能として、神経伝達効率の調節作用があり、精神疾患に見られる様な認知機能や情報処理機能の異常を抑制する働きがあることが示唆されました。実際、私たちの今回の研究の最中に、ヒトゲノムのオートファジー制御遺伝子を含む領域の異常を持つ、アイスランドの統合失調症の家系があることが報告されています。

さらに、上記の研究と並行して行った私たちの研究で、脳内オートファジー異常が精神疾患と関連することを示唆する例があります（論文2：「Science Advances」に掲載）。「22q11.2 染色体微細欠失症候群」の患者さんは、約 4000 人に 1 人の割合で生まれ、生後から発達過程において様々な症状を抱えることが知られ、統合失調症を含む精神疾患罹患のリスクもその一つです。加えて、最近トロント総合病院の研究チームにより、22q11.2 欠失症候群には若年性パーキンソン病に罹患するリスクもあることが報告されました。前述の様に、パーキンソン病の病態生理にはオートファジー異常が関わっていることが知られています。そのため、私たちは、22q11.2 欠失症候群において、オートファジー異常が統合失調症とパーキンソン病の両方のリスク因子となっているのではないかと推察しました。そこで、22q11.2 欠失症候群のモデルマウスを用いて調べたところ、上述のオートファジー低下マウスと同様のオートファジー異常が観察されました。また、このマウスモデルにおいて観察される精神疾患関連の行動異常、及びパーキンソン病関連の運動障害は、オートファジーを活性化させる薬剤を投与することにより回復しました。

これらの結果は、オートファジーの調節を標的とした精神神経疾患の治療が将来的に考案できる可能性を示唆しています。ただし、オートファジーは神経細胞だけでなくほとんど全ての細胞において正常な生理学的機能を保つため、オートファジー機能を標的にした治療法は効果と副作用のバランスを見極めて、慎重に行う必要があることはいうまでもありません。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、米国ジョンスホプキンス大学医学部、京都大学大学院理学研究科、神戸大学医学部等の関連研究機関による国際共同研究で、日米双方の研究支援体制の長所を活用し、大学と製薬企業との連携（TK プロジェクト）と京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンターのバックアップのもと、日本学術振興会（JSPS 科学研究費）、米国 NIH, DOD（共に公的研究費）などの支援を受けて行われました。

<論文タイトルと著者>

1. タイトル : Ulk2 controls cortical excitatory-inhibitory balance via autophagic regulation of p62 and GABAA receptor trafficking in pyramidal neurons

著者 : Akiko Sumitomo, Hiroshi Yukitake, Kazuko Hirai, Kouta Horike, Keisho Ueta, Youjin Chung, Eiji Warabi, Toru Yanagawa, Shiho Kitaoka, Tomoyuki Furuyashiki, Shuh Narumiya, Tomoo Hirano, Minae Niwa, Etienne Sibille, Takatoshi Hikida, Takeshi Sakurai, Koko Ishizuka, Akira Sawa, and Toshifumi Tomoda

掲載誌 : Human Molecular Genetics DOI : <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy219>

2. タイトル : A mouse model of 22q11.2 deletions: molecular and behavioral signatures of Parkinson's disease and schizophrenia

著者 : Akiko Sumitomo, Kouta Horike, Kazuko Hirai, Nancy Butcher, Erik Boot, Takeshi Sakurai, Frederick C. Nucifora Jr., Anne S. Bassett, Akira Sawa, and Toshifumi Tomoda

掲載誌 : Science Advances DOI: 10.1126/sciadv.aar6637

<お問い合わせ先>

Toshi Tomoda, MD, PhD

University of Toronto

Department of Psychiatry

Campbell Family Mental Health Research Institute

Centre for Addiction and Mental Health

250 College Street, Toronto

Ontario M5T 1R8, Canada

(p) 1-437-345-6661

(e) ttomoda1@gmail.com