



強迫性障害の創薬ターゲットに新たな選択肢

～強迫性障害モデルマウスの行動・神経機能異常に新たな分子メカニズムを発見～

本研究成果のポイント

- 強迫性障害モデルマウスを用いた検討において、活性酸素産生酵素 NOX1 (NADPH oxidase 1) の病態への関与を明らかにし、NOX1 の阻害薬を投与することにより強迫性障害様の行動異常・神経機能異常が改善されることを確認
- NOX1 が強迫性障害の新規創薬ターゲットとなることで、強迫性障害の新たな治療法が開発されることが期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学教室 助教 浅岡希美、教授 矢部千尋ら研究グループは、京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学分野 教授 金子周司らと共同で、強迫性障害の病態モデルマウスを作製し、脳内で活性酸素を産生する酵素、NADPH oxidase 1 (NOX1)が強迫性障害様の「とらわれ・こだわり」の発現に関与していることを明らかにしました。本件に関する論文が、科学雑誌『Journal of Neuroscience』に2021年2月9日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、強迫性障害モデルマウスを使って病態発症メカニズムを調べたもので、強迫性障害様の行動・神経機能異常の発現にNOX1が関与していることを解明しました。また、症状が発現してしまった後からでも、NOX1の働きを抑える薬物を投与することで症状を抑えることができることを明らかにしました。本研究成果をもとに、今後、強迫性障害の新しい治療薬の開発が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Journal of Neuroscience 発表媒体 ■ オンライン速報版 □ ペーパー発行 □ その他 雑誌の発行元国 アメリカ オンライン閲覧 可 https://www.jneurosci.org/content/early/2021/02/08/JNEUROSCI.2121-20.2021 掲載日 2021年2月9日（現地時間）
論文情報	論文タイトル NOX1/NADPH oxidase promotes synaptic facilitation induced by repeated D ₂ receptor stimulation; involvement in behavioral repetition (NOX1 はドパミン D ₂ 受容体反復刺激によるシナプス増強や反復行動を促進する) 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学 浅岡 希美

	<p>共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学 衣斐 督和 京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学 幡鎌 輝 京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学 長岡 巧樹 京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学 岩田 和実 京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学 松本 みさき 京都府立医科大学大学院医学研究科 中央研究室 RI 部門 勝山 真人 京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学 金子 周司 京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学 矢部 千尋</p>
研究情報	<p>日本学術振興会 科研費 若手研究 (20K16009) 鈴木謙三記念医科学応用研究財団 調査研究助成 上原記念生命科学財団 研究奨励金</p>

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

強迫性障害(Obsessive-compulsive disorder; OCD)は、不安やストレスを感じるような考えが心に浮かび、その考えを取り払うために特定の行動を繰り返してしまう精神疾患です。およそ 50 人に 1 人が発症する病気ですが、薬による治療効果が薄い、治療抵抗性の患者さんが多いことが問題となっています。長らく新しい OCD 治療薬の探索が行われてきましたが、いまだ課題が多く残されているのが現状です。

近年、OCD 患者さんの脳機能研究から、線条体という脳部位においてグルタミン酸を介した神経伝達が増強していること、そして、そのために線条体の神経活動が異常に高くなっていることが指摘されています。しかし、「なぜ」「どのようにして」OCD 患者さんの線条体で上記のような異常が起こっているのかは不明でした。

本研究では、OCD の病態の 1 つとして線条体のグルタミン酸神経伝達の異常に着目し、そのメカニズムを明らかにすることで、将来新しい OCD 治療薬の開発につながるようなカギとなる標的を探すことを目標としました。

2 研究内容・成果の要点

本研究では、ドパミン D₂ 受容体を繰り返し刺激することで作製した OCD モデルマウスを使用しました。このモデルマウスは、OCD 患者さんでドパミン D₂ 受容体の異常が報告されていることや、ドパミン D₂ 受容体を刺激する薬を服用している患者さんで OCD と類似した症状が発現するといった知見を基に開発したものです。このマウスは、同じ行動を長時間繰り返す「反復行動」や、一つの考えにこだわり、柔軟に対応できない「思考柔軟性の低下」といった OCD と類似した行動上の異常を示します。

本研究で着目した NOX1 は、活性酸素を産生する酵素である NADPH oxidase の一種です。活性酸素は、周囲の分子を酸化してその機能を変化させる働きがあり、京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学教室ではこれまでも様々な病気に NOX1 由来の活性酸素が関与することを明らかにしてきました。今回、脳の様々な部位で NOX1 の発現量を比較したところ、線条体において他の部位より数十倍高い NOX1 発現が認められ、OCD モデルマウスではさらにその発現量が増加していたことから、OCD 病態と NOX1 の関連をより詳しく調べることにしました。

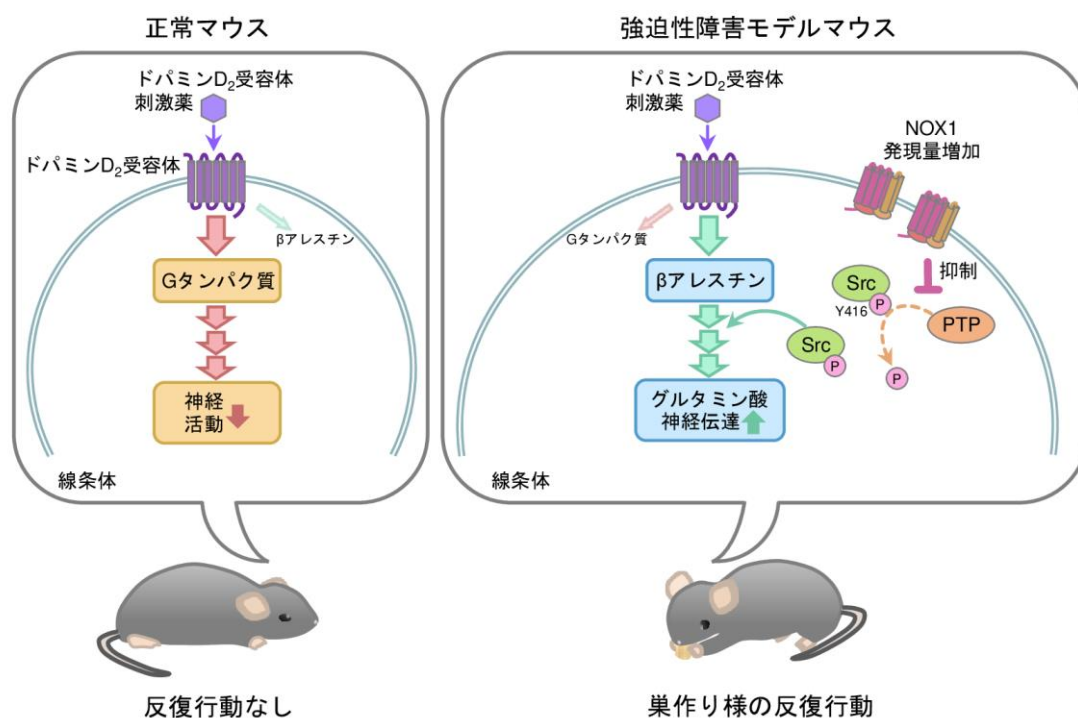
まず、全身の細胞で NOX1 の遺伝子を持たない、NOX1 遺伝子欠損マウスを使って OCD モデルマウスを作製したところ、OCD 様の行動異常が改善されました。NOX1 遺伝子を持つマウスで OCD モデルマウスを作製した際も、行動をテストする前に NOX1 の機能を抑える薬（NOX1 阻害薬）を投与することで反復行動が改善されました。

続いて、線条体のグルタミン酸神経伝達を記録したところ、OCD モデルマウスでは線条体に存在する神経細胞のうち、ドパミン D₂ 受容体を持つ中型有棘神経細胞でのみ、ドパミン D₂ 受容体を刺激した時にグルタミン酸神経伝達が増強されることが明らかとなりました。一方で、NOX1 の遺伝子欠損や NOX1 阻害薬の処置によって、こうしたグルタミン酸神経伝達の増強は消失しました。

さらに、上記のようなグルタミン酸神経伝達の増強メカニズムを薬理的に検討したところ、OCD モデルマウスではドパミン D₂ 受容体刺激時に、一般的な G タンパク質を介したシグナルではなく、βアレスチンを介したシグナルを介してグルタミン酸神経伝達が増強していることを発見しました。

また、NOX1 がこうしたβアレスチンを介したシグナルの誘導にどのように関与しているのかを、OCD モデルマウスの線条体や線条体から単離培養した線条体の神経細胞を用いて検討しました。すると、NOX1 は脱リン酸化酵素の一種であるタンパク質チロシン脱リン酸化酵素(PTP)を抑制すること、ドパミン D₂ 受容体刺激時にリン酸化酵素 Src の活性化を引き起こすことが明らかになりました。一方で、NOX1 遺伝子欠損マウスで作製した OCD モデルマウスでは、Src の活性化は起こりませんでした。

Src の活性化は、βアレスチンを介したシグナル誘導に必要であることから、NOX1 は、PTP の抑制、Src の活性化を介してβアレスチンシグナルの誘導に関与し、ひいては線条体のグルタミン酸神経伝達の増強や OCD 様の行動異常の発現に寄与することが考えられます。



3 社会へのアピールポイントと今後の展開

本研究は、OCD の臨床研究で指摘されていた「線条体の活動性亢進」といった病態のメカニズムの一端を明らかにするとともに、OCD 治療ターゲットとしての NOX1 の可能性を初めて見出しました。OCD の治療薬開発が長らく停滞していることを考えると、今回の発見は、これまでとは全く異なるメカニズムの OCD 治療薬の創薬につながる可能性があります。

また、OCD の症状である「とらわれ・こだわり」は、各種依存症や摂食障害など様々な中枢神経疾患でも治療上の問題となっています。線条体の NOX1 の抑制はこうした疾患に対しても有効な治療標的となることが期待できます。

今後は、正常と病態の比較を通して「とらわれ・こだわり」が生じる神経メカニズムについてさらなる検討を行っていく予定です。

<p><研究に関すること> 病態分子薬理学 助教 浅岡 希美 電 話 : 075-251-5332 E-mail : nasaoka@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局 : 企画・研究支援課] 土屋 電 話 : 075-251-5804 E-mail : kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--