

統合失調症の病態解明と治療薬開発に一步前進 —Rho キナーゼが治療標的になり得る可能性を世界で初めて示唆—

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大学院生 田中里奈子、Liao Jingzhu (現 カルフォルニア大学リバーサイド校 博士研究員)、羽田和弘 特任助教 (現 愛知学院大学 講師)、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、マウスを用いた研究結果から日本人統合失調症患者で確認された *Arhgap10*^{※1} 遺伝子バリエーション^{※2} により引き起こされる内側前頭前皮質^{※3} のスパイン^{※4} 密度異常及び覚醒剤への感受性の増大に Rho キナーゼ^{※5} が関わる可能性を明らかにしました。

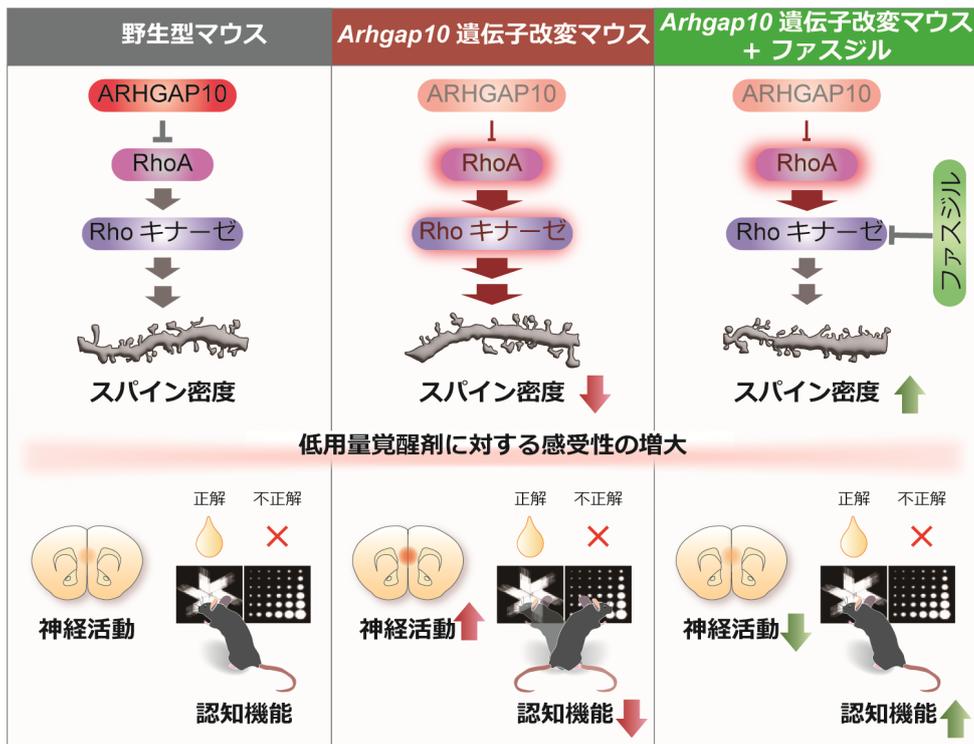
近年、本研究グループは、日本人統合失調症患者対象のゲノム解析により発症に強く関与する *ARHGAP10* 遺伝子バリエーションを同定しました。さらにこのバリエーションを模した *Arhgap10* 遺伝子改変マウスを作製・解析した結果、*ARHGAP10* の下流分子 Rho キナーゼの異常な活性化及び、統合失調症患者で見られる内側前頭前皮質の神経細胞のスパイン密度低下、野生型マウスには影響を及ぼさない低用量の覚醒剤による認知機能の低下を報告しました (Sekiguchi M et al., *Transl Psychiatry*, 2020; Hada K et al., *Mol Brain*, 2021)。しかし、Rho キナーゼの異常な活性化とこれらの表現型との関連はわかっていませんでした。

本論文では、*Arhgap10* 遺伝子改変マウスを用い *Arhgap10* 遺伝子バリエーションを基盤とする統合失調症の病態における Rho キナーゼの役割を探索しました。Rho キナーゼ阻害剤を投与することにより *Arhgap10* 遺伝子改変マウスの内側前頭前皮質のスパイン密度異常及び覚醒剤への感受性の増大が改善されました。

以上の成果は、*Arhgap10* 遺伝子バリエーションにより引き起こされる統合失調症の病態において Rho キナーゼが治療標的になり得る可能性を世界で初めて示すと同時に、*ARHGAP10* 遺伝子バリエーションをもつ患者に対する治療薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究成果は「*Pharmacological Research*」2023年1月号に掲載されます。

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。



ポイント

- Rho キナーゼが *Arhgap10* 遺伝子バリエーションによる内側前頭前皮質のスパイン密度の低下に関与していることを示した。
- Rho キナーゼが *Arhgap10* 遺伝子バリエーションによる低用量覚醒剤処置による認知機能の低下に関与していることを示した。
- Rho キナーゼは *ARHGAP10* 遺伝子バリエーションをもつ患者を含め統合失調症に対する新規治療標的として期待される。

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・妄想などの症状には効果を示しますが、気分の落ち込みや認知機能の低下に対する効果は非常に乏しいことが課題です。統合失調症は、さまざまな遺伝的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的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

日本人統合失調症患者の *ARHGAP10* 遺伝子バリエーションを模した *Arhgap10* 遺伝子改変マウスに Rho キナーゼ阻害剤ファスジルを投与することで、内側前頭前皮質の神経細胞のスパイン密度の低下が改善しました。また認知機能の評価として視覚弁別試験^{*6}を行い、ファスジルは野生型マウスには影響を与えない低用量の覚醒剤処置で誘発される認知機能障害を改善することを発見しました。さらに、ファスジルを投与することにより、覚醒剤により惹起される内側前頭前皮質の神経活動の異常な興奮が抑制されました。以上から、*Arhgap10* 遺伝子バリエーションによる Rho

キナーゼの異常な活性化が *Arhgap10* 遺伝子改変マウスのスパイン形態の神経病理学的変化と覚醒剤誘発性の認知機能障害に重要な役割を果たしていることが示唆されました。

3. 今後の展開

本研究は *Arhgap10* 遺伝子バリエーションを基盤とした統合失調症の病態において Rho キナーゼが治療標的になり得る可能性を世界で初めて示唆しました。今後、これらの知見が *ARHGAP10* 遺伝子バリエーションをもつ患者を含め統合失調症に対する治療薬の開発に大きく寄与することが期待されます。

4. 用語説明

※1 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。

※2 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。

※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 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。

※5 Rho キナーゼ

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。

※6 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。

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Pharmacological Research

論文タイトル : Inhibition of Rho-kinase ameliorates decreased spine density in the medial prefrontal cortex and methamphetamine-induced cognitive dysfunction in mice carrying schizophrenia-associated mutations of the *Arhgap10* gene

著者・所属 :

Rinako Tanaka¹, Jingzhu Liao¹, Kazuhiro Hada¹, Daisuke Mori², Taku Nagai^{1,3}, Tetsuo Matsuzaki¹, Toshitaka Nabeshima^{4,5}, Kozo Kaibuchi^{6,7}, Norio Ozaki², Hiroyuki Mizoguchi¹, Kiyofumi Yamada^{1,5}

¹Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8560, Japan.

²Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8560, Japan.

³Division of Behavioral Neuropharmacology, International Center for Brain Science (ICBS), Fujita Health University, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan.

⁴Laboratory of Health and Medical Science Innovation, Fujita Health University Graduate School of Health Sciences, Toyoake, Aichi, 470-1192, Japan.

⁵Japanese Drug Organization of Appropriate Use and Research, Nagoya, Aichi, 468-0069, Japan.

⁶Department of Cell Pharmacology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, 466-8560, Japan.

⁷International Center for Brain Science, Fujita Health University, Toyoake, Aichi 470-1129, Japan

DOI : 10.1016/j.phrs.2022.106589

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Pha_230105en.pdf