

2023年9月29日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

薬剤副作用として知られるジスキネジア(体のくねくね・口のもごもご)が進展 していくメカニズムを解明

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 脳科学研究部門の阿部欣史助教、田中謙二教授らを含む10施設の共同研究グループは動物モデルを用いて、L-DOPA 誘発性ジスキネジア (LID) と遅発性ジスキネジア (TD) に共通する分子病態を発見しました。さらに病態へ発展する条件 (素因と環境因の組み合わせ) を明らかにすることで、副作用が生じるケースと生じないケースになぜ時間をかけて分かれていくのか、その理解が深まりました。

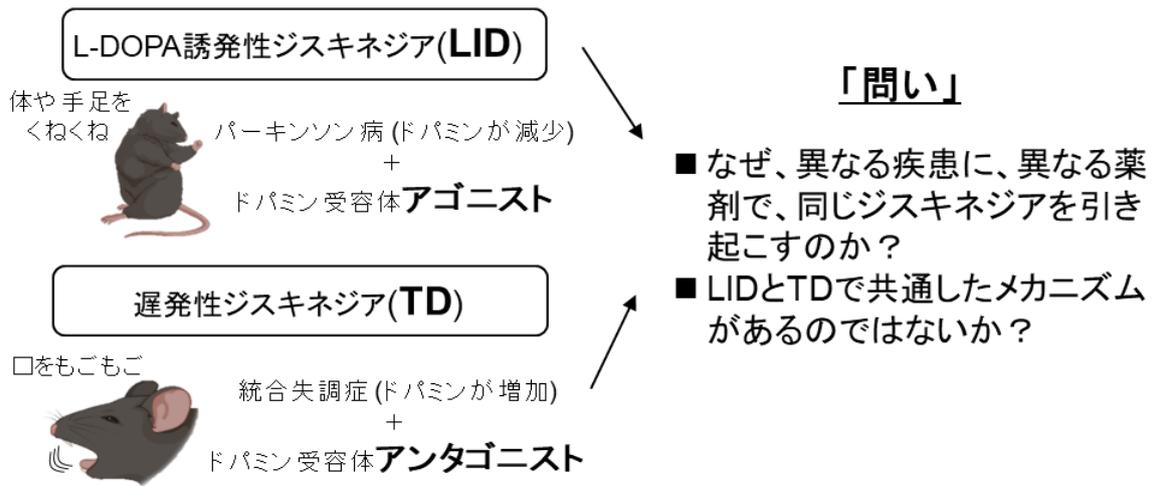
LID は、パーキンソン病患者が治療薬 L-DOPA を長期間服用することで、TD は精神疾患患者が抗精神病薬を長期間服用することで生じる難治な副作用です。両者に共通する病態は、線条体神経細胞における小胞 GABA トランスポーター (VGAT) (注1) の過剰発現でした。これにより線条体神経細胞の神経末端が肥大化し、線条体神経細胞が接続する次の細胞への神経伝達が亢進し、運動異常 (ジスキネジア) へと発展していくことがわかりました。VGAT の過剰発現は、線条体神経細胞におけるドパミン信号の低下 (素因に相当) に、脳内ドパミン濃度の繰り返す変動 (環境因に相当) が加わることで生じることがわかりました。脳内ドパミン濃度の変動を抑制することで VGAT の発現が減り、治療効果をもたらすことも明らかになりました。この知見は難治であるジスキネジアの治療法の開発に役立つだけでなく、長い時間をかけて環境因が累積してはじめて発症にいたる新たな発病モデルを提供します。

今回の研究成果は、2023年9月28日 (米国東部標準時) に *Cell Reports Medicine* のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

パーキンソン病は、ドパミン神経の脱落により脳内ドパミン濃度が下がることで、しだいに身体の動きが鈍くなる無動などの症状が出現します。この症状を緩和させるためにドパミンの前駆物質である L-DOPA やドパミンアゴニスト (作動薬) を投与してドパミン信号低下を補います。しかし、長期的な L-DOPA の服用は、L-DOPA 誘発性ジスキネジア (LID) と呼ばれる自分では止められない体・手足のくねくねした動きを引き起こします。一方、統合失調症や躁状態の患者は、脳内のドパミン濃度が高まるかドパミン信号が亢進すると推測されており、患者の幻覚妄想や興奮を抑えるためにドパミン受容体 2 型 (D2R) のアンタゴニスト (遮断薬) が処方されます。このドパミン遮断薬の長期的な使用により、一部の患者で遅発性ジスキネジア (TD) と呼ばれる自分では止められない口のもごもごした動きが発症し

ます。異なる疾患に、異なる薬剤を用いているにもかかわらず、なぜ良く似た運動異常（ジスキネジア）が生じるのか分かっていませんでした（図1）。本研究では、LIDとTDの発症には共通するメカニズムが存在するのではないかとこの仮説を立て、そのメカニズムの解明



に挑みました。

図1. 本研究の問い

2. 研究の成果と意義・今後の展開

まず、LIDモデルマウスとTDモデルマウスに共通する脳構造異常を探索しました(図2)。その結果、いずれの病態においても、線条体神経細胞の軸索末端が肥大すること、投射先でシナプス接続する淡蒼球神経細胞体が肥大することを発見しました。軸索末端の肥大は、線条体 VGAT の発現増加と相関していました。次に VGAT 遺伝子を人為的に過剰発現させるだけで線条体神経細胞の軸索末端が肥大すること、投射先の淡蒼球神経細胞体も肥大することを明らかにしました。LIDモデルマウスでは、先行研究(Wahyu et al., J Neurosci, 2021)において線条体神経細胞と淡蒼球神経細胞間の神経伝達が亢進することが分かっていましたが、今回 TDモデルマウスにおいても同様の神経伝達亢進が観察されました。

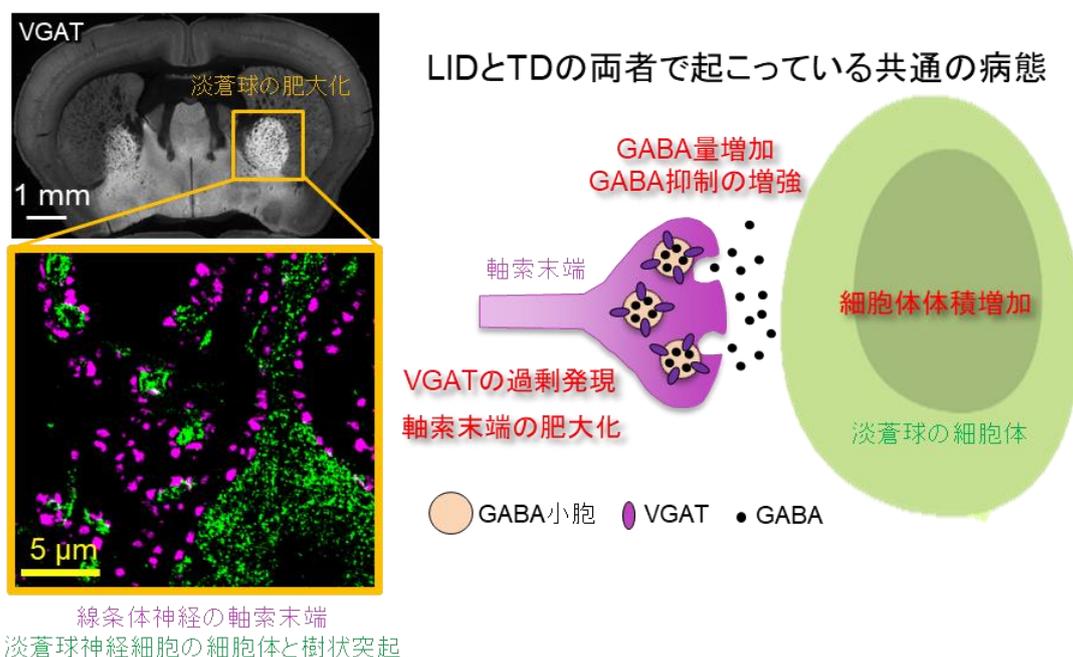


図2. LIDとTDに共通する脳構造異常

次に、VGAT 遺伝子発現の多寡で、ジスキネジアの程度が説明できるか検証しました。線条体神経細胞に VGAT 遺伝子を過剰発現させることで、LID モデルマウスも TD モデルマウスもジスキネジアが悪化すること、線条体神経細胞の VGAT 遺伝子をノックダウンさせることでジスキネジアが軽減することを明らかにしました。

線条体神経の VGAT 発現増加がジスキネジア発症に繋がる要因であることが明確になりましたが、次に研究チームは、どのような条件が揃うと VGAT 発現が増えるのか検討しました。パーキンソン病患者が L-DOPA を服用すると、その直後に脳内ドパミン濃度が増加し、次第に下がります。このドパミン濃度のアップダウンがジスキネジアを悪化させることが臨床で分かっていました。LID モデルマウスは、パーキンソン病モデルを作製後に、L-DOPA を 1 日 1 回の経口投与を 2 週間連続で行うことで作製します。臨床の知見をヒントに、L-DOPA の徐放剤を 1 回投与して 2 週間薬効を発揮させればパーキンソン病症状は改善する一方でジスキネジアが発症しない予想をたてました。予想通りジスキネジアは発症せず、VGAT の過剰発現も起こらず、神経肥大も起こりませんでした。

TD 発症のリスクファクターに精神的ストレスと覚せい剤などの違法ドラッグ服用が知られています。いずれも脳内ドパミン濃度を増加させることが知られています。このことから TD の発症にも脳内ドパミン濃度のアップダウンが必要なのではないかと予想しました。以上のことから、LID と TD の発症には 2 つの要因が組み合わさる「Two-Hit 仮説」を考えました (図 3)。

- LID の場合 (図 3B) : パーキンソン病によりドパミン神経が脱落し、ドパミン濃度が低下し、線条体神経細胞のドパミン受容体 2 型を介する信号 (D2R 信号) が低下する (1st hit)。これに加えて、L-DOPA の摂取による脳内ドパミン濃度の周期的な変動が加わる (2nd hit) ことでジスキネジアが発症する。
- TD の場合 (図 3C) : 抗精神病薬投与により D2R がブロックされる (1st hit)。さらに、日常のさまざまな刺激 (ビックリする、食事を美味しいと思うなどの感情変化から精神的ストレスや違法薬物の使用などによるハイテンション) による脳内ドパミン濃度の変動が繰り返し起こって 2nd hit として作用する。

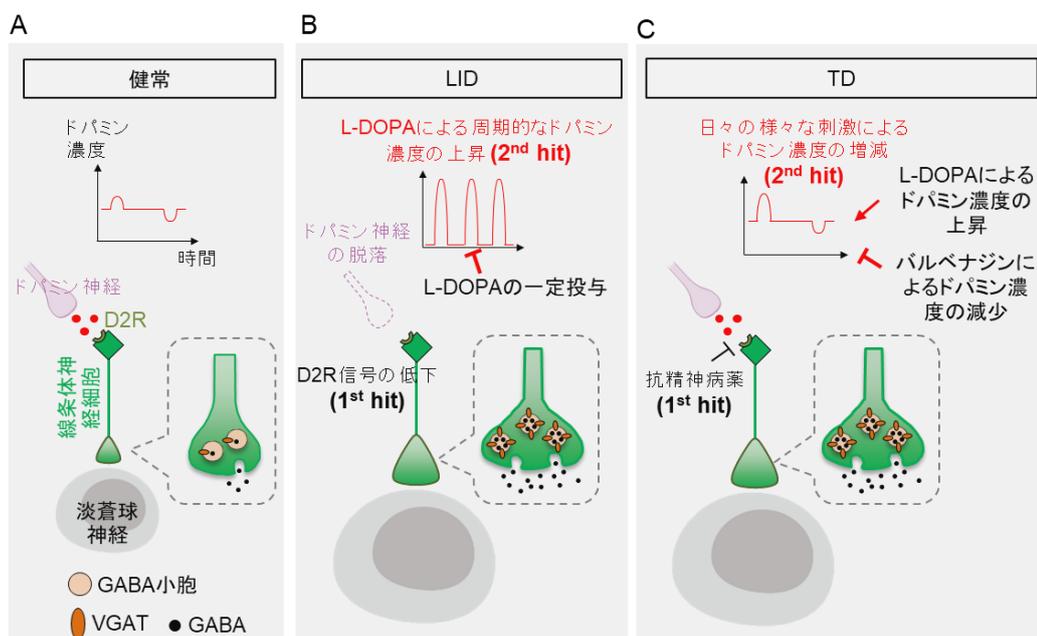


図 3. 線条体で VGAT 過剰発現が誘導される仮説 (Two-Hit 仮説)

最後に、TD における 2nd hit の位置づけを検討しました。抗精神病薬を投与したマウスに、L-DOPA を 1 日 1 回、2 週間連続で投与し、人為的に脳内ドパミン濃度を変動させた結果、TD の症状が増強され、VGAT の過剰発現が誘導され、軸索末端の肥大化が誘導されました。次に抗精神病薬を投与されたマウスに、脳内ドパミン濃度の変動を抑える効果を持つ薬剤バルベナジン（注 2）を投与したところ、TD の症状が緩和され、VGAT の過剰発現が抑制され、軸索末端の肥大化も抑制されました。以上の結果から、LID も TD も、線条体神経細胞の D2R 信号が低下している状態（1st hit）に加えて、脳内ドパミン濃度の変動（2nd hit）が持続することによって、ジスキネジアの病態が発展することが明らかになりました。

本研究によって LID や TD の共通病態として線条体神経 VGAT の過剰発現が発見されたので、VGAT 分子をターゲットとした新規治療法の開発や診断方法の開発が期待されます。更に two hit 仮説は、素因（1st hit）に環境因（2nd hit）が累積して発症へと展開するモデルを提唱します。素因と環境因の相互作用は統合失調症をはじめとする多くの精神疾患に通底する発症メカニズムであると想定されていますが、具体的にどのようにそれぞれの要因が作用しているのかほとんど分かっていませんでした。今回の発症モデルは、環境因が累積して疾患が発展していく様子を上手く捉えています。精神疾患の発症過程の理解が進むことを期待しています。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費（JP 22K15215、JP21H02594、JP21H05176、JP 21K07257、JP 19KK0193、JP 23H02594）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の脳とこころの研究推進プログラム（革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト）における研究開発課題「双方向トランスレショナルアプローチによる精神疾患の脳予測性障害機序に関する研究開発」、公益財団法人アステラス病態代謝研究会研究助成、および公益財団法人武田科学振興財団医学系研究助成の支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル：Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia.

タイトル和訳：ドパミン受容体のアゴニストとアンタゴニストに誘発されるジスキネジアにおける共通のGABA伝達病態

著者名：阿部欣史、柳下祥、佐野裕美、杉浦悠毅、檀辻昌典、鈴木暢、望月文子、吉丸大輔、畑純一、松本真実、平修、竹内啓善、岡野栄之、大野伸彦、末松誠、井上富雄、南部篤、渡辺雅彦、田中謙二

掲載誌：Cell Reports Medicine（オンライン版）

DOI：https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101208

【用語解説】

（注 1）VGAT：小胞 GABA トランスポーター（vesicular GABA transporter）の遺伝子である。抑制性の神経細胞である線条体神経細胞に発現しており、細胞内で作られた GABA を GABA 小胞に蓄える働きがある。蓄えられた GABA は線条体神経細胞が活性化することで、細胞が外に放出され、受け手である淡蒼球神経細胞の活動を抑制

する。

(注2) バルベナジン (ジスバル) : モノアミントランスポータ (VMAT2) の阻害剤であり、主にドパミンの小胞へのパッケージングを抑制し、脳内ドパミン濃度を減少させる働きがある。ジスバルは日本において初めて TD の治療薬として承認された医薬品である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 脳科学研究部門
教授 田中 謙二 (たなか けんじ)

TEL : 03-5363-3934 FAX : 03-5379-0187 E-mail: kftanaka@keio.jp

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 飯塚・奈良・岸
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>