

統合失調症のグルタミン酸—GABA—D-セリンシステムの病態解明と治療法開発

海野麻未¹⁾, 岩間久行¹⁾, 石渡小百合¹⁾, 小林桃子¹⁾, 玉巻伸章²⁾, 柳川右千夫³⁾, Joseph T Coyle⁴⁾, 西川 徹¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 精神行動医科学分野
- 2) 熊本大学脳回路構造学分野
- 3) 群馬大学遺伝発達行動学分野
- 4) Harvard Medical School・Dept. of Psychiatry

【研究の背景】

統合失調症の難治性症状を克服するため、NMDA 型グルタミン酸 (Glu) 受容体の遮断薬や抗体が、本症の治療薬 (抗精神病薬) に反応性の陽性症状および抵抗性の陰性症状・認知機能障害の双方に酷似した異常を誘発することに注目し、NMDA 受容体機能を促進する治療法の研究が進められている⁴⁾。本受容体グリシン (Gly) 調節部位を刺激する薬物を用いた小規模の臨床試験とそのメタ解析では一定の改善効果が認められたが、これらには、作用の力価と特異性、安全性等に問題があり、Gly や Gly 輸送体阻害薬の大規模二重盲検試験では偽薬を上回る効果は得られていない。従って、未知の NMDA 受容体制御系の解明に基づいた、新たな本受容体機能刺激法が求められている。

【目 的】

本研究では、(1)申請者らが発見した内在性 D-セリンが、脳優位で NMDA 受容体と類似した脳内分布を示し、本受容体の Glu による活性化に必須のコアゴニストで、Gly 調節部位に選択的に作用する点や⁴⁾、(2)統合失調症では興奮性の Glu 伝達系とともに抑制性の GABA 伝達系の異常も指摘されていることに着目し⁴⁾、これまでほとんど知られていない、D-セリンと GABA 伝達系の相互作用とその分子機構および統合失調症モデルにおける病態を明らかにする。また、これら調節系の、NMDA 受容体機能を増強する治療薬の標的としての意義を評価する。このように、本研究は、統合失調症の難治性症状の病態に関与すると推測されている NMDA 受容体機能不全について、本受容体上の調節部位以外の制御機構を見出すことによって、従来になかった治療法開発を目指す。

【方 法】

脳内の D-セリン系あるいは GABA 伝達系を障害した条件で相互の変化を検討するため、D-セリン合成酵素 (serine racemase: SRR) の遺伝子を全身¹⁾または前脳部のニューロン (CaMKII 発現細胞)³⁾で欠損させたマウス、GABA 合成酵素 GAD67 の遺伝子を parvalbumin (PV) 陽性 GABA 介在ニューロンで欠損させたマウス²⁾、および内側前頭葉皮質の神経細胞体を quinolinate で選択的に破壊したラットにおいて、細胞外 (in vivo ダイアリシス法) または組織中の D-セリンと GABA を含むキラルおよび非キラルアミノ酸の一斉分析を行った。アミノ酸の定量的解析には、蛍光検出器付 HPLC を用いた³⁾。

なお、本研究の動物を用いた実験は、東京医科歯科大学倫理委員会 (動物実験委員会) の承認を得て行った。

【結 果】

PV 陽性ニューロン選択的に GAD67 遺伝子を欠損するマウスでは、大脳皮質の D-セリンおよび GABA 濃度の変化は見られなかったが、内側前頭葉皮質の細胞外液において、GABA 濃度が優位に減少し、D-セリン濃度が上昇した。SRR を

全身で欠くマウスは、大脳皮質の D-セリン濃度が対照群の 10%程度に減少していたが、GABA 濃度には差異が見られなかった。前脳部 SRR 欠損マウスの大脳皮質においては、D-セリン、GABA の組織中濃度が軽度ながら有意に減少した。一方、GABA 介在ニューロンを含む神経細胞体を選択的に破壊したラット内側前頭葉皮質組織中では、GABA、D-セリンの濃度は共に著明に減少した。

【考 察】

以上のデータは、GABA 系と D-セリン系には密接な相互作用があることを示唆している。また、最近、私たちが見出した、GABAA 受容体の遮断薬によって細胞外 D-セリン濃度が変化する現象(未発表)とも矛盾しない。今回使用した、PV 陽性ニューロン選択的に GAD67 遺伝子を欠損するマウスは²⁾、prepulse inhibition の障害、NMDA 受容体機能低下、NMDA 受容体遮断薬への感受性亢進、社会性行動の異常等が見られるため、統合失調症のモデルと推測されており、大脳皮質細胞外 D-セリン濃度の異常が生じていることや、NMDA 受容体機能障害が認められる前脳部 SRR 欠損マウスは[3]、大脳皮質組織中 GABA 濃度が減少していることから、本症における D-セリン-GABA 相互作用の病態を検討する手がかりになると考えられる。現在さらに、これらの分子細胞機構の解析を進めている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、統合失調症の難治性症状の病態解明と治療法開発に関与する研究の一環として位置づけられる。D-セリンまたは GABA の合成系の異常が、統合失調症で観察される行動・分子の変化を示し、それぞれ GABA 系あるいは D-セリンの代謝に影響することは、脳内の GABA-D-セリン相互作用の存在と統合失調症における障害を支持している。したがって、この相互作用の調整から統合失調症の治療的効果が得られる可能性があり、新しい治療戦略開発の標的として注目される。さらに、Glu-GABA-D-セリンシステムの分子は診断マーカー探索に応用できると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Basu AC, Tsai GE, Ma CL, Ehmsen JT, Mustafa AK, Han L, Jiang ZI, Benneyworth MA, Froimowitz MP, Lange N, Snyder SH, Bergeron R, Coyle JT. Targeted disruption of serine racemase affects glutamatergic neurotransmission and behavior. *Mol Psychiatry*. 14(7): 719-727, 2009.
2. Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa Y. aki N, Yanagawa Y. Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. *Neuropsychopharmacology*. 40(10):2475-2486, 2015.
3. Ishiwata S, Umino A, Balu D, Coyle JT, Nishikawa T. Neuronal serine racemase regulates extracellular D-serine levels in the adult mouse hippocampus, *J Neural Transm*. 122:1099-1103, 2015.
4. Nishikawa T. Analysis of free D-serine in mammals and its biological relevance. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 879:3169-3183, 2011.