

PCDH15 欠失双極症モデルマウスにおける LY354740 の薬効評価

森 大輔

名古屋大学 脳とこころの研究センター

【研究の背景】

双極症をはじめとする精神疾患では、概日リズム異常と神経回路の過興奮が病態に深く関与すると考えられている。森らはこれまでに、双極症のリスクバリエントである PCDH15 欠失が、マウスにおいて消灯直後に顕著な過活動および体温日内変動の増大を引き起こすことを明らかにしてきた。本研究では、Pcdh15 欠失マウスにおける過活動表現型の分子基盤として AMPA 受容体 (AMPA) 関連シナプス機能異常に着目し、薬理的介入による行動・生理指標の変化を検討した。当初は AMPAR 機能低下仮説に基づき作動薬を用いたが、検討を進める中で AMPAR 拮抗薬ペランパネルがより安定した表現型改善を示すことが明らかとなった。本報告では、その方法、結果および病態解釈についてまとめる。

【目 的】

本研究の目的は、双極症のリスクバリエントである PCDH15 欠失により生じる概日リズム依存的過活動表現型の分子基盤を明らかにし、薬理的介入による制御可能性を検討することである。申請者らはこれまでに、Pcdh15 欠失マウスが消灯直後に顕著な活動量増加および体温日内変動の増大を示すこと、ならびに大脳皮質において神経活動マーカーである Fos および Arc の発現が亢進することを明らかにしてきた。Arc は AMPA 受容体 (AMPA) の動態制御に関与することから、本研究では AMPAR 機能異常が本モデルの過活動表現型に関与すると仮定し、AMPA 作動薬および拮抗薬を用いた薬理的介入が行動および生理指標に及ぼす影響を比較検討することを目的とした。これにより、Pcdh15 欠失モデルにおける神経回路異常の性質を明確化し、精神疾患病態理解および創薬研究への展開可能性を探る。

【方 法】

Pcdh15 欠失マウスおよび野生型マウスに対し、生後 10 週齢で腹腔内に小型加速度・体温計測チップ (nano-tag®) を埋め込み、明暗 12 時間周期下で自発運動量および体温を継続的に測定した。薬理介入として、消灯 1 時間前に AMPAR 作動薬 (LY354740) または AMPAR 拮抗薬 (ペランパネル) を皮下投与し、隔日投与により影響を評価した。行動および体温変化は消灯前後を中心に解析した。加えて、一部個体では薬剤投与後に灌流固定を行い、大脳皮質における Fos および Arc の免疫組織学的や質量分析によるリン酸化タンパク質の網羅的解析評価を実施した。

【結 果】

Pcdh15 欠失マウスでは、既報通り消灯直後に顕著な活動量の増加および体温振幅の増大が認められた。AMPA 作動薬 LY354740 の投与により、過活動は一過性に低下する傾向を示したが、その効果は限定的であり、再現性や持続性には乏しかった。一方、AMPA 拮抗薬ペランパネルの投与では、消灯後の過活動が安定して抑制され、体温日内変動も正常化方向への変化を示した。Pcdh15 欠失マウスで亢進していた大脳皮質の Fos および Arc 発現の免疫組織学的における解析およびリン酸化プロテオミクス解析は進行中である。

【考 察】

本研究により、Pcdh15 欠失マウスにおける過活動表現型は、単純な AMPAR 機能低下ではなく、皮質神経回路の過剰興奮および恒常性制御破綻に起因する可能性が示唆された。Arc は活動依存的に誘導され、AMPAR の内在化を促進することが知られているが、本モデルでは Arc の持続的亢進が回路不安定性を助長していると考えられる。このような状態では、AMPAR 作動による補正よりも、過剰な興奮入力そのものを抑制する介入が有効であり、ペランパネルによる改善効果はこの仮説と整合的である。以上の結果から、Pcdh15 欠失モデルは「AMPAR 機能異常」ではなく「AMPAR を介した回路過興奮制御不全」という観点で再定義される可能性があり、概日リズム依存性の精神疾患病態理解および既存薬の新規適応探索に資する知見と考えられる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

精神疾患における創薬研究では、ヒト病態と動物モデルの間の乖離が大きな課題となっている。本研究で用いた Pcdh15 欠失マウスは、消灯直後の過活動や体温日内変動の増大といった概日リズム依存性の表現型を示し、ヒトにおける活動量計測や体温リズム解析と高い親和性を有する評価系である。本研究により、AMPAR 拮抗薬ペランパネルがこれらの表現型を安定して改善することが示されたことは、皮質神経回路の過剰興奮制御が精神疾患症状の緩和に有効である可能性を示唆する。さらに、既存抗てんかん薬を用いた時間依存的介入という視点は、新規創薬のみならず既存薬の再適応や個別化治療戦略の構築に貢献し得る点で、臨床的意義が高いと考えられる。

【参考・引用文献】

1. **Mori, D**, Inami C, Ikeda R, Sawahata M, Urata S, Yamaguchi ST et al. Mice with deficiency in Pcdh15, a gene associated with bipolar disorders, exhibit significantly elevated diurnal amplitudes of locomotion and body temperature. *Transl Psychiatry* 2024; 14: 216.
2. **Mori, D**, Ikeda R, Sawahata M, Yamaguchi S, Kodama A, Hirao T et al. Phenotypes for general behavior, activity, and body temperature in 3q29 deletion model mice. *Transl Psychiatry* 2024; 14: 138.