

## バイオインフォマティクスによって導き出された神経性やせ症治療候補薬治療効果の検証

大橋俊孝

岡山大学 学術研究院医歯薬学域(医)

### 【研究の背景】

神経性食欲不振症(AN)は、極端な食事制限、体重増加への恐怖、臓器不全や脳萎縮による高い死亡率が特徴の重篤な精神疾患である。日本における有病率は数パーセントと推定される。AN 患者の 30~70%に過度の身体活動が認められるが、その因果関係は不明である。

主に縫線核に由来するセロトニン系は、気分、食欲、衝動制御を含む行動の重要な調節因子である。AN 患者では複雑な変化が認められる:急性低体重状態ではトリプトファン減少によりセロトニン合成が抑制され、セロトニン系恒常性の調節異常を反映する。またセロトニン系(5-HT)は、AN 患者に観察される広範な行動変化や精神症状の調節に根本的に関与している。

CTBP2(C 末端結合タンパク質 2)は進化的に保存された転写抑制因子であり、代謝物センサーとして機能し、細胞の酸化還元バランスやエネルギー基質の利用可能性に応じて遺伝子発現を調節する。遺伝学的研究により、CTBP2 は神経性食欲不振症(AN)および体重調節に関連する遺伝子として同定されている。

神経細胞周囲網(PNN)は特殊な細胞外マトリックス構造であり、イオン緩衝、シナプス可塑性、記憶など脳生理学の多面的な側面に寄与する。PNN の機能障害は AN の病態に強く関与している可能性がある<sup>1)</sup>。しかし、AN 病態が PNN 機能障害を引き起こすメカニズムは未解明である。

AN 患者は複雑なセロトニン作動性調節異常を示すが、CTBP2、セロトニンシグナル伝達、PNN 可塑性、および AN に特徴的な過活動性との間の分子間相互作用はほとんど解明されていない。本研究はこの重要な研究ギャップに取り組むものである。

### 【目 的】

本研究は、転写抑制因子 CTBP2、セロトニンシグナル伝達、および AN の病態生理学の間に存在する、ほとんど未解明の分子レベルの関連性について検討する。我々の主な目的は、CTBP2 およびその下流シグナル伝達が、複雑なセロトニン作動性調節異常およびそれに続くペリニューロナルネット(PNN)の変化を調節するメカニズムを解明することである。

### 【方 法】

本研究では、主にラットセロトニン作動性細胞 RN46A-B14 を用いて、CTBP2 のノックダウンまたは CTBP2 の下流標的 ERBB4 阻害剤(Ibrutinib)処理によるセロトニン代謝酵素(例 TPH2)発現への効果を、Western blot にて解析した。さらに同細胞を用いて同様に、PNN 成分の遺伝子発現を定量的 PCR により解析した。

### 【結 果】

得られた主な結果を箇条書きにし、その中の主な結果を図で示す。

- (1) 公開されているゲノムワイド関連研究 (GWAS) データを利用してバイオインフォマティクス解析を行い、過剰な身体活動 (HPA) は、転写因子 CTBP2 を介した遺伝的関連により、少なくとも 1.53 倍の因果的な拒食症リスク増加をもたらす結果を得た。
- (2) バイオインフォマティクス解析により、CTBP2 が 5-HT および PNN 成分発現に影響を与えることが示唆された。
- (3) 調節ネットワークは、CTBP2 が主要なセロトニン関連遺伝子発現 (TPH2 および SLC6A4) を直接調節することを示している (図 1)。さらに、CTBP2-ERBB4 軸 (または単独の ERBB4 シグナル伝達) は下流経路 (mTOR および YAP/TAZ) を利用してセロトニン神経シグナル伝達を調節する。この複雑な相互作用は、代謝感知とセロトニン恒常性をつなぐ重要な多点調節メカニズムを示唆している。
- (4) CTBP2 および p-mTOR の発現は脳領域特異的かつ性差を示し、高度な領域特異的制御を示唆した。特に視床下部 (摂食・エネルギーバランスの中核) における発現プロファイルが顕著であった (図 2)。
- (5) セロトニン作動性ニューロンにおいて、CTBP2、p-ERBB4、PNN 成分の強い相関が確認された (図 3)。

## 【考 察】

今回の研究ではラットセロトニン作動性細胞 RN46A-B14 をモデルとして、CTBP2 が 5-HT および PNN 成分発現に与える影響の検証を行った。CTBP2 は代謝物センサーとして機能し、細胞の酸化還元バランスやエネルギー基質の利用可能性に応じて遺伝子発現を調節する。さらに遺伝学的研究により、CTBP2 は AN および体重調節に関連する遺伝子として同定されている<sup>2)</sup>ことなどから、AN の病態メカニズムでの重要性が強く示唆される。

今回の研究により、新規の結果として CTBP2-ERBB4 軸は下流経路 (mTOR および YAP/TAZ) を利用してセロトニン神経シグナル伝達を調節することが明らかにされた。これらは、代謝感知とセロトニン恒常性をつなぐ重要な多点調節メカニズムを示唆しており、さらなる詳細なメカニズムの解明が望まれる。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回、セロトニン神経シグナルを調節する新規の経路として CTBP2-ERBB4 軸とその下流経路を明らかにすることができた。今回の研究では分子標的薬による活動性食欲不振症 (ABA) マウス<sup>3)</sup>への投与実験まで至らなかったが、今後さらに AN 発症に関与する特定の神経経路や分子標的の同定により投与による治療効果が示される道筋を立てることができた。

## 【参考・引用文献】

1. Nguyen HD, Miyazaki H, Kawai H, Wang Z, Sakamoto S, Takaki M, Oohashi T. Alteration of perineuronal nets and parvalbumin interneurons in prefrontal cortex and hippocampus, and correlation with blood corticosterone in activity-based anorexia model mice. *Neurosci Res*. 218:104922. 2025
2. Giuranna J, Zheng Y, Brandt M, Jall S, Mukherjee A, Shankhwar S, Renner S, Kurapati NK, May C, Peters T, Herpertz-Dahlmann B. Genetic and functional analyses of CTBP2 in anorexia nervosa and body weight regulation. *Molecular Psychiatry*. 30(5):1836-1846. 2024
3. Kawai H, Wada N, Sakamoto S, Miyazaki K, Kato T, Horiuchi Y, Kirii H, Nguyen HD, Hinotsu K, Ohya Y, Asada T, Yokode A, Okahisa Y, Miyazaki H, Oohashi T, Takaki M. DSOK-0011 Potentially Regulates Circadian Misalignment and Affects Gut Microbiota Composition in Activity-Based Anorexia Model. *Int J Eat Disord*. 2025 *in press*. doi: 10.1002/eat.24557.

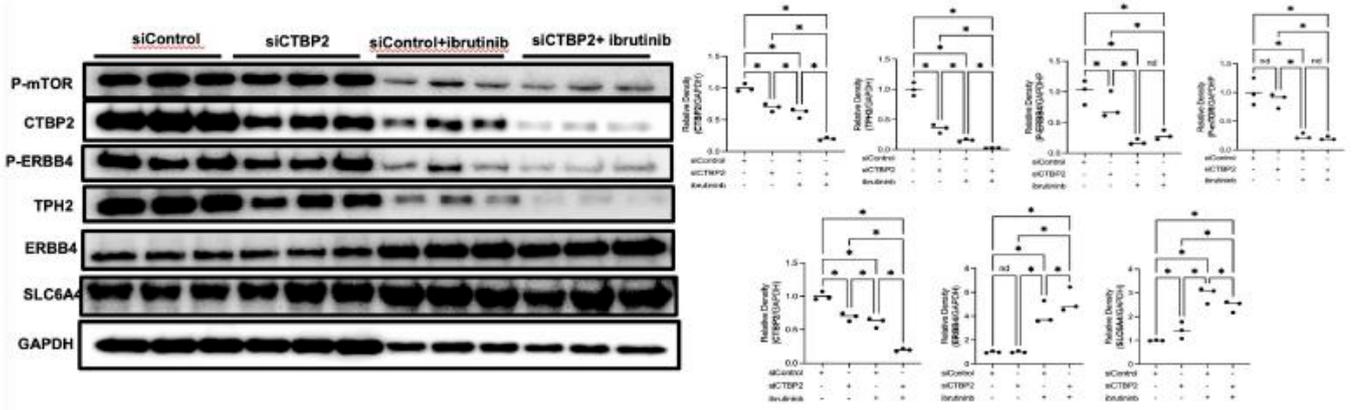


図 1: RN46A-B14 細胞における CTBP2 ノックダウンあるいは ERBB4 阻害剤 ibrutinib 処理が与えるセロトニン関連遺伝子発現変化

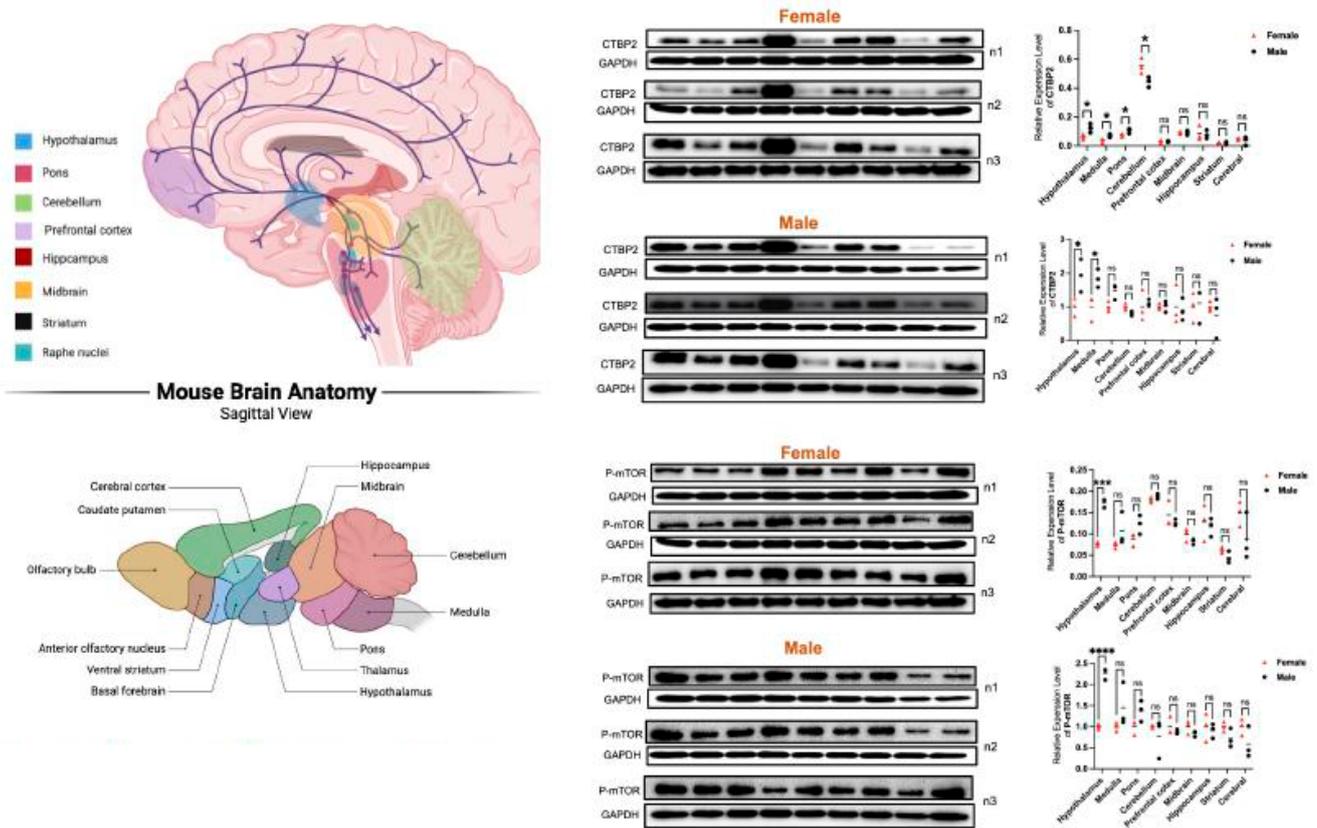


図 2: CTBP2 および p-mTOR のマウス脳領域におけるあるいは性差による発現の違い

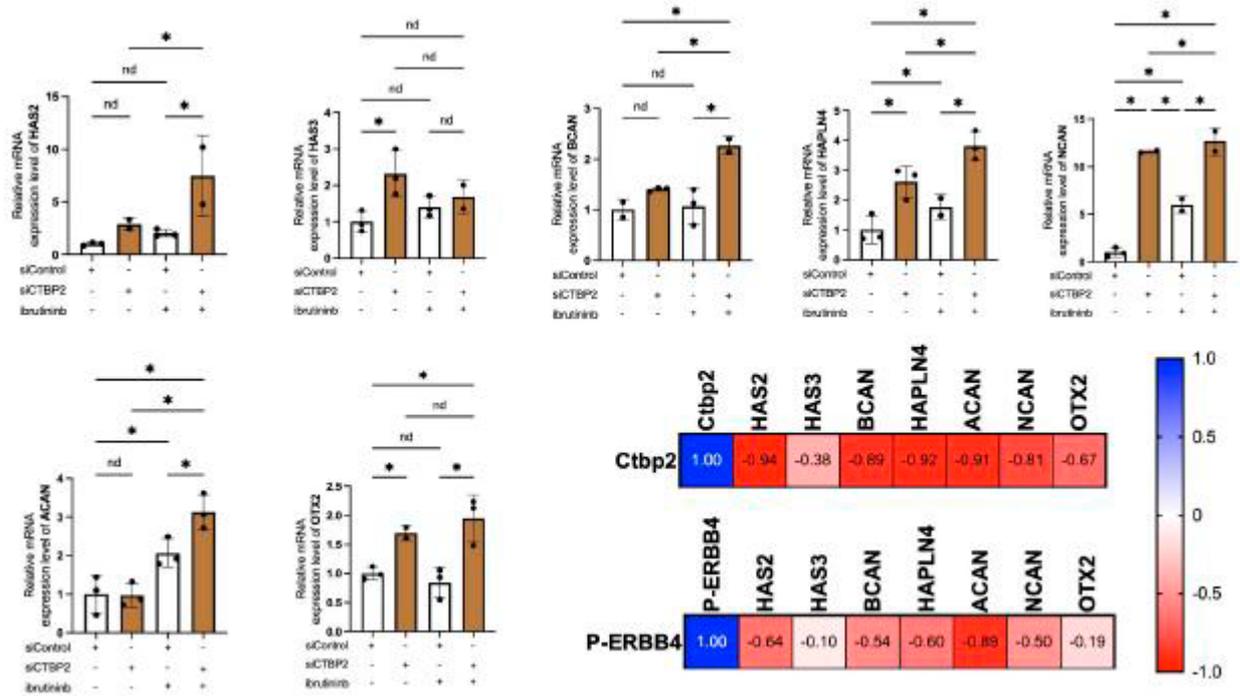


図 3: RN46A-B14 細胞における CTBP2 ノックダウンあるいは ERBB4 阻害剤 ibrutinib 処理が与える PNN 関連遺伝子発現変化