

精神疾患の情動・認知機能における グリア型グルタミン酸トランスポーターの 機能的役割に関する研究

名城大学薬学部 病態解析学 I / 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部

内田美月

Mizuki Uchida

精神疾患は、脳という極めて複雑で高度に進化した臓器で生じる疾患であり、ヒトの脳を直接、対象とする研究は容易ではない。現在、精神疾患治療薬は、主にドパミンやセロトニン、ノルアドレナリン、あるいは GABA などの神経伝達物質をターゲットとしている。これらの薬剤の治療効果は未だ不十分であり、治療抵抗性を示す病態や再発を繰り返す症例も比較的多い。^{1,3)}したがって、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンや GABA 以外の新たな生理活性物質、あるいはそれらが関与しない新たな分子機序をターゲットとした治療薬の探索は、有効性が高く、再発予防が期待できる。

グルタミン酸は神経可塑性や神経形成など脳機能構築や高次脳機能に関与しているが、過剰なグルタミン酸は興奮毒性により神経細胞を障害する。代表的な精神疾患である統合失調症の病態仮説として、グルタミン酸機能低下仮説が提唱されているが、それをターゲットとした新規治療薬の開発は進んでいない。本研究で着目したグリア型グルタミン酸トランスポーター (GLAST) は、統合失調症の病態に関連していることが示唆されているが、⁴⁾ 高次精神機能における GLAST の役割は十分に解明されていない。

本研究では GLAST 遺伝子あるいは GLAST 機能や発現を変化させたマウス、および非競合的 NMDA 受容体拮抗作用を有するフェンシクリジ

ン (PCP) を連続投与して作製した精神疾患様モデルマウスを用い、新たな治療ターゲット分子として GLAST の機能的な役割について検討した。このような独創的着想は、従来の治療薬 (抗精神病薬など) とは異なるグルタミン酸機能低下仮説に基づく新しい予防・治療薬の開発戦略に繋がると思われる。すなわち、統合失調症などの精神疾患の基礎研究で得られた知見は膨大なものであり、精神疾患の克服に向けて大きな進歩となることが期待される。

はじめに、PCP 連続投与によって認められる情動行動および認知機能の障害における GLAST の役割を検討するため、遺伝的に *GLAST* 遺伝子の発現が低下している *GLAST* ヘテロ接合体 (*GLAST*^{+/−}) マウスを用いた。その結果、*GLAST* 野生型 (*GLAST*^{+/+}) マウスに PCP を連続投与すると、前頭前皮質におけるアストロサイトの活性化に伴った *GLAST* の過剰発現がシナプス間隙のグルタミン酸取り込みを促進し、グルタミン酸神経機能の低下を引き起こすことで、精神行動を障害したと示唆された。一方、PCP を連続投与した *GLAST*^{+/−} マウスでは PCP を連続投与した *GLAST*^{+/+} に認められる行動学および神経化学的異常は認められなかった。以上の結果から、PCP を連続投与したマウスに認められる精神行動異常の発現抑制には、*GLAST* の発現調節によるグルタミン酸神経機能の制御が重要な役割を果たしていること

が明らかになった。

精神疾患の発症や脳内の構造変化には、胎児期や乳児期における神経発達障害が原因ではないかという「神経発達障害仮説」が提唱されている。^{5,6)}しかし、神経精神機能の形成・発達過程におけるGLASTの役割は不明である。そこで次に、グルタミン酸トランスポーター阻害薬（DL-TBOA）を新生仔期のマウスの脳内に投与し、GLASTの機能を一時的に低下させたマウスの成体期において、精神行動やグルタミン酸神経機能を検討した。その結果、新生仔期にGLASTの機能を一時的に低下させると、成体期において情動行動および認知機能の障害を惹起させ、大脳皮質および海馬の神経形態異常が認められた。DL-TBOAによる新生仔期の細胞外グルタミン酸量の上昇は、成体期において前頭前皮質や海馬における神経障害を引き起こしたことでシナプスが減少し、その結果、GLASTおよびアストロサイトマーカー（GFAP）のタンパク質の発現を増加させ、グルタミン酸神経機能が低下したと示唆された。以上の結果から、成体期のグルタミン酸神経機能異常に関連した精神行動異常の発現には、神経発達過程におけるGLASTの機能的な低下が、神経形成や構築異常を誘発させることが関与していることが明らかになった。

以上の知見から、成体期におけるグルタミン酸トランスポーターの過剰発現を伴うグルタミン酸神経機能の低下は精神行動障害に関与していること、特に神経発達過程におけるGLASTの機能低下が成体期における神経細胞の形態変化を伴ったグルタミン酸神経機能の障害と精神行動障害を惹起させることが明らかになった。精神疾患の患者数は年々増加し、自殺や就学・就労困難などの社会的な機能低下を引き起こすことから社会的損失が大きい。本研究におけるGLASTの役割および精神疾患に対する新規治療ターゲットとしてのGLASTの可能性を見出すことは、精神疾患の病態

解明やGLASTに着目した新規治療薬の開発に繋がり、医療への還元が大いに期待できるものと思われる。さらに新規治療薬は精神疾患患者のニーズに応えることができる可能性があることから、本研究の社会的貢献度は極めて高いものと思われる。

最後になりましたが、この度は日本医療薬学会2023年度Postdoctoral Awardを授与していただき、誠にありがとうございます。研究において貴重なご助言やご指導いただきました先生方、推薦してくださいました先生方、日本医療薬学会選考委員会の方々に心よりお礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Ebert U, Basic mechanisms of psychotropic drugs, *Epilepsia*, 2002, **43**, 2-7.
- 2) Trivedi MH, The link between depression and physical symptoms, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2004, **6**, 12-16.
- 3) Davarinejad O, Majd TM, Golmohammadi F, Mohammadi P, Radmehr F, Alikhani M, Motaei T, Moradinazar M, Brühl A, Bahmani DS, Brand S, Identification of risk factors to predict the occurrences of relapses in individuals with schizophrenia spectrum disorder in iran, *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**, 546.
- 4) Simpson MD, Slater P, Deakin JF, Comparison of glutamate and gamma-aminobutyric acid uptake binding sites in frontal and temporal lobes in schizophrenia, *Biol Psychiatry*, 1998, **44**, 423-427.
- 5) Fatemi SH, Folsom TD, The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited, *Schizophr Bull*, 2009, **35**, 528-548.
- 6) Owen MJ, O'Donovan MC, Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics, *World Psychiatry*, 2017, **16**, 227-235.