

Syntaxin1 遺伝子発現制御ドラッグによる新しい統合失調症治療法の開発

中山 高 宏

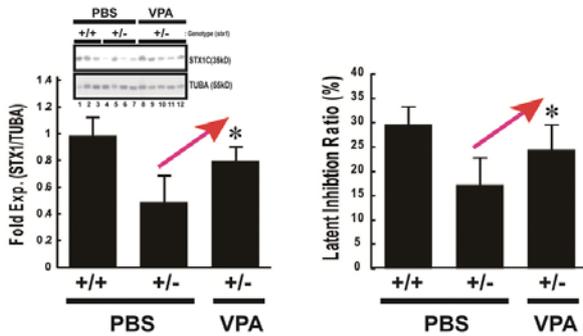
杏林大学医学部細胞生理学教室

エキソサイトーシスに代表される膜の融合過程は小胞輸送を調節する上で重要な役割を担っている。この分野において過去四半世紀にわたり、小胞膜上のv-SNARE分子と標的膜上のt-SNARE分子との間での動的融合を基本とするSNARE機構を中心的パラダイムとした研究が行われてきた。その中でもsyntaxin 1 (*stx1*) は神経細胞におけるシナプス伝達やグリア細胞におけるグルコース輸送に関わる中心的分子として我々を含むグループにより発見されてきた。最近のヒト遺伝子解析の結果から、SNARE機構に関わる分子であるSNAP-25, VAMP-2が注意欠陥性多動症 (ADHD), 統合失調症, 双極性障害に関与することが示唆されてきた。これらはSNARE分子異常によるシナプス前終末の機能障害が精神神経症状の原因となることを示すものであるが、我々はこれまでに、世界に先駆けて*stx1* 遺伝子がヒト7番染色体長腕11.2領域 (7q11.2) に存在し、ADHD, 空間認知異常, 精神遅滞, 記憶力亢進等の特徴的な精神神経症状を示すWilliams症候群において*stx1* 遺伝子量が半減していることを明らかにしてきた。またこの遺伝子は知的障害はないものの社会性障害を持つ高機能自閉症や統合失調症に関係していることも知られている。更に我々は、自閉症や統合失調症患者に診られ、非選択的な情報入力増強や注意力欠陥症状に関与しているとされる潜在抑制機能が、我々が作成し脳内モノアミン分泌低下を示す*stx1* 欠失・半接合体欠失モデルマウスにおいて低下することを明らかにしてきた。これらの報告は、*stx1* 遺伝子の発現量低下が統合失調様の精神神経症状を引き起こすことを示唆しているが、未だそれらに対する有効な治療法は確立されていない。

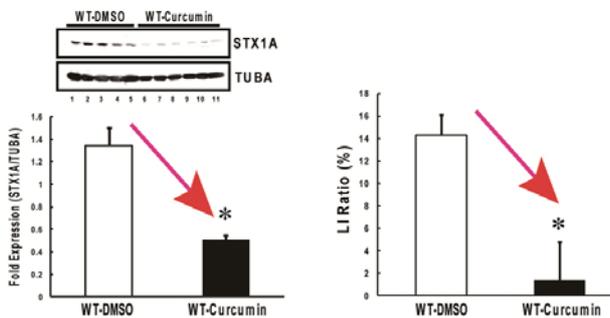
一方で我々はこれまでに、*stx1* 遺伝子が複数の転写開始点を有するTATA less geneであり、遺伝子上流のコアプロモーター-200bp領域 (*stx1*-CPR) へのHDAC1, 2, 8に代表されるclass-1 ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)

複合体の結合によって神経細胞以外の組織・細胞で*stx1* 発現が抑制されると共に、このHDACの阻害剤がグリア細胞で*stx1C*の発現を誘導することを明らかにしてきた。またSp1とP300/CBP転写複合体の*stx1*-CPRへの結合とそのヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性が神経細胞特異的に*stx1A*発現を促進性に制御することも見出してきた。興味深いことに、上記*stx1* 遺伝子の発現調節に関わるP300/CBP促進剤やHDAC阻害剤が記憶学習能力や認知機能に作用しアルツハイマー病に代表される神経疾患の改善に有効であることが近年報告されてきたことから、*stx1* 遺伝子の発現量低下によって引き起こされる統合失調様の精神神経症状が、その発現調節に関わるエピゲノム制御因子に対する薬剤によって改善されると共に、その作用は神経細胞における*stx1A*モノアミン分泌機能とグリア細胞における*stx1C*グルコース輸送機能の両経路を介する可能性を示唆していると考えられる。従って本研究では、統合失調様症状を示す*stx1*半減モデルマウスを用いて、エピゲノム因子P300/CBP, HDACに対する発現制御ドラッグを投与することによる潜在抑制機能低下の改善効果の検証を行うことを目的とした研究を行った。

そこで我々は脳血管関門を透過可能で脳内到達が確認されているP300/CBP, class-1 HDACに作用する転写制御ドラッグを*stx1* 遺伝子の発現量が半減したモデルマウスに対して腹腔内投与することにより、神経細胞内の*stx1A*発現量と脳内モノアミン分泌機能の低下及びグリア細胞内の*stx1C*発現量と脳内グルコース輸送代謝機能が回復するかどうかの検証を行った。その結果、まず、HDAC阻害剤であるVPAを*stx1*半接合体欠失モデルマウスに投与したところ、脳内における*stx1C*タンパク発現量の上昇と潜在抑制機能低下に対する改善効果が得られてきた (図①)。またP300/CBP阻害剤であるCurcuminを野生型マウスに投与したところ、興味深いことに脳内における*stx1A*タンパ



図①



図②

ク発現量とモノアミン合成量の低下及びセロトニン代謝率の減少により、モノアミン合成・分泌機能の抑制現象が見られ、更にそれに伴う潜在抑制機能の低下現象が得られてきた(図②)。この結果をもとに、P300/CBP促進剤であ

るCTPBを $stx1$ 半減モデルマウス由来のプライマリ神経細胞に投与したところ $stx1A$ タンパク発現量の有意な増加が見られることを確認している。これらの結果をもとに現在、脳血管関門透過型のP300/CBP促進剤CSP-TTK21を $stx1$ 半減モデルマウスに投与した時の $stx1A$ 発現量、モノアミン合成・分泌量並びに潜在抑制機能に対する改善効果の検証を行っている。

【List of publications】

Nakayama T, Mikoshiba K and Akagawa K “The cell- and tissue-specific transcription mechanism of the TATA-less syntaxin 1A gene.” *The FASEB Journal*, (2016) 30: p525-543, doi: 10.1096/fj.15-275529

Nakayama T and Akagawa K “The transcription regulation mechanism of the syntaxin 1A gene via protein kinase A” *Biochemical Journal* (2017) 474 (14) p2465-2473, doi: 10.1042/BCJ20170249.

【講演記録】

中山高宏, 福富俊之, 赤川公朗

「Identification of the neuron-specific regulation factors regarding the syntaxin 1A gene expression : Syntaxin 1A 遺伝子の神経特異的発現に関わる新規転写制御因子の探索」第89回日本生化学会大会 仙台 (2016.9.27)