

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成27年2月25日(水)午後11時(日本時間)
(新聞) :平成27年2月26日(木)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学



文部科学省「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して
脳科学研究戦略推進プログラム
Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

報道関係各位

平成27年2月23日

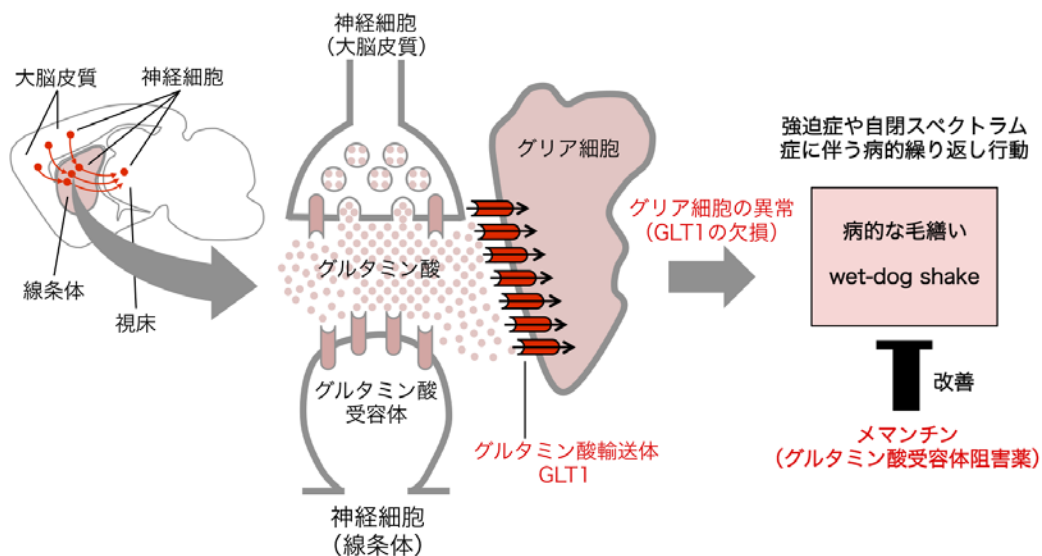
国立大学法人 東京医科歯科大学

自閉スペクトラム症などの病的な繰り返し行動を脳のグリア細胞の異常が引き起こす仕組みを解明 — 強迫症や自閉スペクトラム症に伴う繰り返し行動の治療薬の開発に拍車—

【ポイント】

- 脳のグリア細胞*1の異常が病的な繰り返し行動を引き起こす事をマウスで明らかにしました。
- 病的な繰り返し行動はメマンチン*2という薬で改善されました。
- 強迫症・自閉スペクトラム症等に伴う繰り返し行動の病態解明や新規治療薬の開発が期待できます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子神経科学分野の田中光一教授と相田知海助教の研究グループは、九州大学、東京大学、慶應義塾大学、理化学研究所、Ludwig-Maximilians 大学(ドイツ)との共同研究で、脳のグリア細胞の機能異常が強迫症や自閉スペクトラム症で見られる繰り返し行動に似た行動異常を引き起こす事を明らかにしました。この研究は文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一貫として実施され、また文部科学省科学研究費補助金、東京医科歯科大学難治疾患共同研究拠点の支援の下でおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Neuropsychopharmacology* (ニューロサイコファーマコロジー)に、2015年2月25日午前9時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。



図グリア細胞の機能障害は強迫症・自閉スペクトラム症に伴う病的な繰り返し行動に似た行動異常を引き起こす

【研究の背景】

病的な繰り返し行動は、強迫症・自閉スペクトラム症・トゥレット症候群等に共通して認められる症状で、日常や社会生活に著しい支障を来す要因の一つです。病的な繰り返し行動は脳の興奮性の亢進に起因すると考えられていますが、その詳細な機序は不明で現在の治療法は不十分です。グルタミン酸は脳の興奮性を亢進させる事が知られており、その過剰状態が繰り返し行動の発現に関与することが推定されています。今回の研究では、グルタミン酸の代謝を制御するグリア細胞に着目し、その過剰状態が病的な繰り返し行動に関与することをモデルマウスを用い、解析しました。

【研究成果の概要】

今回の研究では、グルタミン酸の過剰状態を再現するため、グリア細胞に発現するグルタミン酸輸送体 GLT1 に着目しました。GLT1は、興奮性神経伝達物質として放出されたグルタミン酸をグリア細胞内に取り込み、細胞外のグルタミン酸濃度を低く保ち、その過剰状態を防ぐ役割を担っています。GLT1 を様々な時期に欠損させたマウスを作製したところ、GLT1 を性成熟期以降に欠損させたマウスでは、顔や首を中心に、激しい脱毛・皮膚損傷が出現することを見つめました。マウスを詳しく調べたところ、皮膚に生来の異常はなく、毛繕い行動の異常な繰り返し、皮膚損傷の原因であることを明らかにしました。また毛繕い行動の反復に加えて、突発的に全身を激しく震わせる wet-dog shake^{*3} と呼ばれる行動の回数も大幅に増加していました。脳の神経活動を調べたところ、このマウスの脳の興奮性は亢進しており、特に運動の制御にとって重要な大脳皮質-線条体間のグルタミン酸による情報伝達が過剰に活性化されていることが明らかになりました。そこでグルタミン酸受容体^{*4} を阻害し、神経活動を抑制する作用があるメマンチンをこのマウスに投与したところ、これらの病的繰り返し行動は即効性にかつ強力に抑制されることを明らかにしました。

今回の研究結果は、グリア細胞のグルタミン酸取り込み障害が、大脳皮質-線条体間の情報伝達を過剰に活性化し、病的な繰り返し行動を引き起こす可能性を示唆しています。さらに、メマンチンが病的な繰り返し行動の新しい治療薬の候補であることを示唆しています。

【研究成果の意義】

今回の研究で作成した性成熟期以降に GLT1 を欠損させたマウスをさらに詳細に解析することにより、繰り返し行動を引き起こす病態をより一層明らかにすることができます。さらに、繰り返し行動の治療に、メマンチンやグリア細胞を標的にした治療が有効である可能性を裏付けて、繰り返し行動の抑制に有効な治療薬の開発につなげることができると期待されます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子神経科学分野 田中 光一(タナカ コウイチ)
TEL:03-5803-5864 FAX:03-5803-5843
E-mail:tanaka.aud@mri.tmd.ac.jp

東京医科歯科大学難治疾患研究所
分子神経科学分野 相田 知海(アイダ トモミ)
TEL:03-5803-5864 FAX:03-5803-0370
E-mail:aida.aud@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

<文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」に関すること>

脳科学研究戦略推進プログラム 事務局(担当:矢口 邦雄)
TEL:03-5282-5145 FAX:03-5282-5146
E-mail:srpbs@nips.ac.jp

【用語説明】

*1 グリア細胞:脳を構成する細胞の中で神経細胞以外の細胞を指す。これらは、脳の形成、脳の情報処理、脳の免疫反応・修復などに関与し、アストロサイト・オリゴデンドロサイト・ミクログリアの3種類に分類される。

*2 メマンチン

中等度・重度アルツハイマー病の治療薬として用いられている薬。グルタミン酸受容体を阻害し、神経細胞の過剰な興奮による細胞死を防ぐ。

*3 wet-dog shake:濡れた犬が水をはじく時の身震いに似た行動。齧歯類ではヒトのチック症に相当する行動異常と考えられている。

*4 グルタミン酸受容体

グルタミン酸と結合し、神経細胞の興奮性を亢進させる受容体。