

遅発性ジスキネジアの病態解明

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 脳科学研究部門
阿部 欣史

研究目的

抗精神病薬の長期服用に伴う副作用として、口や舌が本人の意思とは無関係に動く「ジスキネジア」が発生することがある。この症状は遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia: TD) と呼ばれ、現在、有効な治療法が確立されていない。その理由は、TDの発症に関連する脳回路変化、脳構造変化、分子レベルの変化についての理解が進んでいないためである。現状では、原因薬剤の減量や中止が唯一の対処法とされているが、薬剤を中止してもTDが持続するケースが多く、難治性が大きな課題となっている。このため、TDの病態を解明し、新たな治療戦略を発見することが急務である。

TDと同様のジスキネジアとして、パーキンソン病治療薬L-DOPAによるL-DOPA誘導性ジスキネジア (L-DOPA-induced dyskinesia: LID) がある。LIDはL-DOPA投与後に特異的に発生するジスキネジアである。申請者がLIDモデルマウスを用いて行った先行研究から、以下の知見が得られた:

- 淡蒼球の体積増加がLIDに伴って生じる。
- この体積増加の主要因は、線条体神経細胞 (MSN) の神経終末 (ターミナル) の肥大化である。
- この構造変化を引き起こす分子として、GABA小胞トランスポーター (VGAT) が特定された。
- 線条体および淡蒼球におけるGABA量の増加が確認された。
- VGATの発現量を操作することで、構造変化を誘導または抑制できる。
- VGATの操作によりLIDの悪化または抑制が可能である。

さらに、他の研究グループにより、淡蒼球における線条体からのGABA抑制が増強していることが示唆されている (Wahyu et al., J Neurosci, 2021)。これらの結果から、LIDの病態にはVGATの発現増加を介したGABAシグナルの過剰が関与していると考えられる。

LIDとTDはいずれもジスキネジアであるが、主に影響を受ける部位が異なる。TDは口周辺に症状が集中する一方、LIDは全身、特に手足や体に顕著である。発症機序にも相違がある。TDは統合失調症などドパミン増加の病態に抗精神病薬 (ドパミン受容体拮抗薬) を投与することで発生するが、LIDはパーキンソン病のようなドパミン不足の病態にL-DOPA (ドパミン受容体作動薬) を投与することで発生する。しかし、両者は最終的に共通の症状としてジスキネジアを呈する点で関連が示唆される。

本研究では、LIDとTDには共通する病態が存在するとの仮説を立てた。この仮説に基づき、LIDモデルマウスで得られた知見がTDにも適用できるかを検証することで、TDの病態解明を目指した。

研究結果

① LIDとTDの共通病態の発見

LIDモデルマウスで明らかにした病態変化 (i~iv) について、TDモデルマウスでも同様の変化が起きているかを検証した。その結果、以下の共通病態が確認された。

淡蒼球の体積増加

MRIによる解析の結果、LIDモデルマウスでは淡蒼球の体積増加が確認されていた。TDモデルマウスでも同様に淡蒼球の体積が増加していることが判明した。

(1) MSNのターミナルの肥大化

LIDモデルマウスでは、超解像顕微鏡とin situ hybridizationを用いた網羅的解析により、MSNターミナルの肥大化が主要因であることが示された。同様に、TDモデルマウスでもMSNターミナルの肥大化が主要因であることが確認された。

(2) VGATタンパクの過剰発現

LIDおよびTDモデルマウスのMSNでVGATが過剰発現していることが明らかになった。

(3) GABA量の増加

質量分析画像法を用いた解析で、LIDおよびTDモデルマウスの淡蒼球においてGABA量が増加していることが確認された。

さらに、共同研究者の先行研究 (Wahyu et al., J Neurosci, 2021) では、LIDモデルマウスの淡蒼球においてMSNからの抑制が強化されていることが電気生理学的に示されていた。本研究では、TDモデルマウスでも淡蒼球におけるMSNからの抑制が増強されていることを発見した。これらの結果から、LIDとTDに共通して、淡蒼球の肥大化、MSNターミナルの肥大化、VGATの過剰発現、GABA量の増加、抑制の増強が生じている事が明らかになった。

② VGATとジスキネジアの因果性

AAVを用いてMSNでVGATを過剰発現させたところ、MSNターミナルの肥大化が起こり、GABA量が増加して、淡蒼球での抑制の増強が起こることが分かった。また、LIDモデルマウスでは、VGATの過剰発現によりLIDが悪化し、VGATをノックダウンすることでLIDが緩和することが確認されていた。TDモデルマウスでも同様の実験を行ったところ、VGATの過剰発現がTDを悪化させ、VGATをノックダウンすることでTDが緩和することが分かった。これらの結果から、VGATの発現量がジスキネジア発症に直接的に関与していることが示された。

③ VGATが過剰発現する理由

次に、なぜLIDとTDにおいてMSNのVGATが過剰発現するのかについて明らかにした。LID患者では、L-DOAPのパルス投与(通所の投与方法)ではなく、定常的な投与(小腸からのL-DOAP投与:デュオドーパ治療)の方がLID発症のリスクが低いことが知られていた。逆に、統合失調症患者の薬物乱用や過度なストレスによってTDの発症リスクが増加する事が知られていた。また、ドパミンの放出は経時的に揺らいでいる事も近年の研究から明らかになっていた。これらのことから、私はドパミンの揺らぎの増強がジスキネジア発症の発症リスクを高めるのではないかと予想した。これを検証するために、野生型マウスにL-DOAPを1日1回(パルス投与)、2週間投与し続けた。これにより、ドパミンの揺らぎの増強を人為的に作り出した。この結果、LIDやTDは発症しなかった。つまり、ドパミンの揺らぎの増強だけでは、ジスキネジア発症には不十分であることが分かった。

次に、ドパミン受容体が阻害されている事とドパミンの揺らぎの増強の二つが合わさることがジスキネジア発症に重要でないかと考え、これを検証した。パーキンソン病モデルマウス(ドパミンが欠乏した状態 = ドパミン受容体が機能しない状態)において、L-DOAPを定常的に投与した(ドパミンの揺らぎを抑制した状態)。その場合、LIDの発症およびVGATの過剰発現は認められなかった。一方、TDモデルマウス(ドパミン受容体阻害薬を投与)にL-DOAPのパルス投与(ドパミンの揺らぎを増強した状態)を行った。この場合、TDが悪化し、VGATの過剰発現がさらに強まった。また、TDモデルマウスにVMAT2阻害薬valbenazine(ドパミンの揺らぎを抑制した状態)を投与した。

この場合、TDの発症が抑制され、VGATの過剰発現も抑制された。

これらの結果から、ジスキネジアの発症とVGATの過剰発現には「ドパミン受容体の阻害」と「ドパミンの揺らぎの増強」という2つの条件が組み合わさることが必要であることが明らかになった。

結論

本研究により、LIDとTDでは「ドパミン受容体の阻害」と「ドパミンの揺らぎの増強」の2つが組み合わさることで、MSNのVGATが過剰発現し、これが共通の病態変化を引き起こし、最終的にジスキネジアの発症に至ることを明らかにした。また、VGATがLIDおよびTDの治療戦略における新たな標的となり得る可能性を示すことができた。これまで、LIDに関しては基礎・臨床研究が進展している一方で、TDの研究は遅れていた。本研究は、LIDの知見を基にTDの病態および発症機序を解明し、TD研究の進展に大きく寄与する成果を上げた。

発表論文

本研究の主となる論文

Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, Yoshimaru D, Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi H, Okano H, Ohno N, Suematsu M, Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Tanaka KF. Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia. *Cell Rep Med* 4(10): 101208-101208, 2023.

(プレスリリース: <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2023/9/29/28-152641/>)

関連する論文 (主に方法論に関する内容が本研究への貢献)

Abe Y, Yokoyama K, Kato T, Yagishita S, Tanaka KF, Takamiya A. Neurogenesis-independent mechanisms of MRI-detectable hippocampal volume increase following electroconvulsive stimulation. *Neuropsychopharmacology* 49(8): 1236-1245, 2024.

Abe Y (Corresponding), Erchinger VJ, Ousdal OT, Oltedal L, Tanaka KF, Takamiya A. Neurobiological mechanisms of electroconvulsive therapy for depression: Insights into hippocampal volumetric increases from clinical and preclinical studies. *J Neurochem*, DOI: 10.1111/jnc.16054, in press.