

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07181

研究課題名（和文）ストレス感受性因子NPAS4の機能破綻によるせん妄発症機構の解明と治療薬の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of delirium onset caused by dysfunction of the stress-sensitive factor NPAS4 and development of therapeutic drugs

研究代表者

日比 陽子（HIBI, YOKO）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：70295616

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：NPAS4は、ストレス・GABA神経系障害・精神症状発症の関係の鍵であると考えられる転写因子である。本研究では、基礎的解析と、臨床データによるせん妄発現の解析という両面からアプローチをしてきた。基礎的解析においては細胞や動物を用いたNpas4発現誘導化合物の解析の他、脳腎連関にも着目した。臨床研究の分野では、ベンゾジアゼピン系薬剤とせん妄発現の関連にNPAS4が影響する可能性に注目し、せん妄のリスク因子や使用薬物に関するカルテ調査に取り組んだ。オピオイド使用患者とベンゾジアゼピン系薬剤の併用の影響などを調査したが、明確な傾向は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

せん妄は周術期や炎症性疾患や薬剤が誘発因子となって起こる精神神経疾患であり、脳の器質的障害もリスク因子である。本研究は、神経発達に関わりストレスで発現抑制する転写因子NPAS4とせん妄の関連を調べることを目的とした。研究期間に十分な成果を出すことはできなかったが、オピオイドとベンゾジアゼピン系薬剤を使用する患者のせん妄発現の調査を行い、また、末梢神経障害による排尿障害や、抗がん剤や抗菌薬による薬剤性急性腎障害とせん妄発現の関連などの臨床現場で重要なテーマへ、Npas4研究の視野を広げて取り組んでいく基盤を作ることができた。

研究成果の概要（英文）：NPAS4 is a transcription factor thought to be the key to the relationship between stress, GABAergic nervous system disorders, and the onset of psychiatric symptoms. In this study, we have approached this issue from both the basic analysis and the analysis of delirium onset using clinical data. In the basic analysis, we have focused on the analysis of compounds that induce Npas4 expression using cells and animals, as well as the brain-kidney crosstalk. In the field of clinical research, we focused on the possibility that NPAS4 may affect the relationship between benzodiazepine drugs and the onset of delirium, and investigated medical records regarding risk factors for delirium and drugs used. We investigated the effects of the combined use of opioids and benzodiazepine drugs in patients, but no clear trends were found.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：Npas4 せん妄

1. 研究開始当初の背景

せん妄発症には高齢や認知症の既往、ストレス負荷、ベンゾジアゼピン系薬剤や抗コリン薬剤使用が大きな要因とされているがそのメカニズムについてはほぼ何もわかっていない。ストレスは抑制性 GABA 作動性神経の機能を障害し、それによって抑制と興奮のバランスが崩れることが精神疾患発症の要因の一つと考えられている。また、脳内の炎症反応亢進もまた症状を増悪させるとされている。申請者はこれまでに、GABA 神経系発達に關与する転写因子 Neuronal PAS domain 4 (NPAS4)の発現がストレス負荷により海馬や皮質で顕著に低下する機構を追究し、(a)ストレスによって分泌増加するグルココルチコイド(GC)が GC 受容体(GR)を介して Npas4 の転写を直接抑制し、さらに(b)長期的なストレス負荷により Npas4 プロモーターの DNA メチル化が亢進し、Npas4 の転写が抑制されることを明らかにした。以上の成果から、NPAS4 がストレス負荷で発現抑制される転写因子であると同定された。NPAS4 は大脳皮質、海馬、線条体などの辺縁系に多く存在し (Mol Cell Biol, 2004; Mol Brain Res, 2004)、神経活動依存的に発現が促進され、BDNF の転写誘導を介して GABA 作動性神経系の成熟に深く關与するとされている(Nature, 2008, J Neurosci, 2011)。申請者は(c)NPAS4 が Cdk5 を転写誘導し神経突起伸長を促進することを示した (Yun et al, J Biol Chem, 2013)。また、(d)NPAS4 が神経伸長抑制因子を阻害し嗅球介在ニューロンの神経突起スパイン形成にも關わることも示された (Yoshihara et al, Cell Report, 2014)。さらに、(e)全身性 Npas4 遺伝子欠損マウスのけいれん誘発の閾値が低下していることから、NPAS4 が脳の恒常性維持に重要であることを示した (Shan et al., J Neurochem, 2018)。さらに、せん妄の病態の一つでもある脳内炎症についても、NPAS4 の発現減少が脳内炎症反応を増悪させ神経死を促進するとの報告(J Cereb Blood Flow Metab, 2016) がなされた。以上のことから、申請者はせん妄の発症や遷延、それに続く脳機能悪化には、ストレスによる NPAS4 の発現低下が關連しているのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、NPAS4 の発現低下による機能破綻とせん妄の関係を明らかにすることを目的とした。また、申請者はヒト NPAS4 のプロモーター活性を上昇させる候補化合物を数種類見出し、本研究ではこれら候補化合物の NPAS4 発現誘導メカニズムを解明し、モデルマウスを用いた試験で認知機能障害への効果を検証することで、対症療法ではない新規せん妄治療薬の開発へつなげたいと考えた。せん妄に関しては、患者データから薬剤や環境要因と病態の關連を解析した臨床研究は多く見られるが、その知見に基づき、モデル動物を用いて基礎的にせん妄の発症メカニズムに取り組んだ研究は少ない。申請者が長年追究してきた NPAS4 は GABA 神経の分化成熟や炎症反応制御に關わり脳の恒常性を維持する要と考えられる転写因子であり、ストレス応答性に発現が低下する特徴を持つことから、NPAS4 を鍵とすれば、ストレス(グルココルチコイド) GABA 神経系障害および炎症亢進・せん妄 認知機能低下 の相互関係を説明することができると考えた。

3. 研究の方法

市販の化合物ライブラリーから見出した Npas4 プロモーター活性上昇化合物の中から最もプロモーター活性上昇度が強い化合物について、細胞や動物における Npas4 発現上昇の有無を解析する。また、せん妄チームの一員として臨床現場におけるせん妄発症患者の治療背景やベンゾジアゼピン系薬剤など薬剤の使用状況および医療チーム介入後の状況変化について情報を集める。

4. 研究成果

NPAS4 は、GABA 作動性抑制性神経の発達やシナプス形成との關連が報告される転写因子である。全身性 NPAS4 遺伝子欠損 (NPAS-KO) マウスが多動、不安關連行動の減少、恐怖記憶の低下、PPI の障害の他、協調運動や運動学習能力の低下を示し、Npas4-KO マウスの脳各部位において GABA 受容体の mRNA レベルが顕著に低下している。また、Npas4 はストレス負荷により、グルココルチコイド受容体活性化や Npas4 プロモーターの転写開始点付近の CpG アイランドの DNA メチル化亢進を介して発現低下することから、この転写因子がストレス・GABA 神経系障害・精神症状発症の關係の鍵であると考えられる。本研究では、Npas4 の基礎的解析と、臨床データによるせん妄発現の解析という両面からアプローチをしてきた。

基礎的解析においては、申請者は平成 30 年より名古屋市立大学医学部附属西部医療センターに勤務し、さらに令和 4 年より名古屋市立大学病院に異動したため、本研究期間(令和 2 年~)は、細胞や動物を扱う実験は環境が整っている旧所属の名古屋大学医学部で続けてきた。こうした状況に加え、同期間で新型コロナウイルス流行により、他大学・病院・動物飼育施設等への立

ち入りが制限されたことは実験遂行の障害となった。このような理由から、脳機能に関する基礎研究の進展が遅れている。一方、名古屋市立大学薬剤部では神経損傷による下部尿路障害や、薬剤性の急性腎障害など炎症性疾患の病態解明の研究が行われていた。ベンゾジアゼピン系薬剤による排尿障害もあり、また NPAS4 が神経の分化や機能調節に関わりが深いことから、末梢神経傷害による下部尿路障害からの機能回復に影響する可能性にも広げてアプローチを始めた。精神的ストレスによる排尿機能障害もあることから、Npas4 との関連の手がかりを探るために排尿機能学会にも参加し情報収集を行った。さらに脳腎連関に示されるような腎障害と精神神経症状の関係にも研究対象を広げつつある。抗がん剤による腎障害の発症モデル動物も構築されていることから、今後はこのモデル動物を用いて脳内の炎症状況や Npas4 の発現とせん妄状態の解析を行っていきたい。また、Npas4 プロモーター活性上昇度が強い化合物の解析も続けていく。

臨床研究の分野では、NPAS4 が GABA 作動性神経の活性に関わりが深いため、西部医療センターの臨床現場で認知症サポートチームにおいてベンゾジアゼピン系薬剤（GABA 受容体に作用する）とせん妄発現の関連に NPAS4 が影響する可能性に注目し、せん妄のリスク因子や使用薬物に関するカルテ調査に取り組んだ。同センターでは高齢者のベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用が多く、これが誘因となったせん妄も発現していた。オピオイド使用患者とベンゾジアゼピン系薬剤の併用の影響などを調査したが、明確な傾向は見られなかった。名古屋市立大学病院に異動してからも、同様の調査に取り組んでいる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tomita Natsumi, Hotta Yuji, Naiki-Ito Aya, Sanagawa Akimasa, Kataoka Tomoya, Furukawa-Hibi Yoko, Takahashi Satoru, Kimura Kazunori	4. 巻 149
2. 論文標題 Protective effects of tadalafil on damaged podocytes in an adriamycin-induced nephrotic syndrome model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 53 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2022.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kataoka Tomoya, Fukamoto Ayako, Hotta Yuji, Sanagawa Akimasa, Maeda Yasuhiro, Furukawa-Hibi Yoko, Kimura Kazunori	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of High Testosterone Levels on Endothelial Function in Aorta and Erectile Function in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sexual Medicine	6. 最初と最後の頁 100550 ~ 100550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esxm.2022.100550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kataoka T, Kawaki Y, Kito Y, Suzuki J, Mori T, Hotta Y, Sanagawa A, Kawade Y, Maeda Y, Furukawa-Hibi Y, Kimura K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Gosha-Jinki-Gan Improved Erectile Dysfunction Caused by Anti-Cancer Agent Oxaliplatin by Decreasing Transcriptional Expression of Phosphodiesterase-5 in Rats.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sex Med.	6. 最初と最後の頁 100484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esxm.2021.100484	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Y, Hotta Y, Tomita N, Naiki-Ito A, Kitagawa A, Kuboshiki U, Hagita T, Noda M, Sanagawa A, Kataoka T, Kondo M, Furukawa-Hibi Y, Takahashi S, Kimura K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Changes in zinc and manganese concentrations in cisplatin-induced acute kidney injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 101422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2023.101422.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木村 和哲 (Kazunori Kimura) (00423848)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	片岡 智哉 (Tomoya Kataoka) (20737928)	千葉科学大学・薬学部・准教授 (32525)	
研究分担者	堀田 祐志 (Yuji Hotta) (90637563)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------