

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07844

研究課題名（和文）新生児黄疸によって引き起こされる脳神経障害の解明

研究課題名（英文）Elucidation of neurological disorders in neonatal jaundice

研究代表者

大西 新 (Arata, Oh-Nishi)

島根大学・医学部・客員教授

研究者番号：00507014

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）：核黄疸を起こさない程度のビリルビン代謝異常であっても脳神経発達に障害を与え、幼児期から思春期後期にADHDや統合失調症などの精神疾患を発症するリスクが上昇することが、疫学研究で示唆されている。しかしながら、その病態生理が不明であるため、有効な治療法が確立していない。そこで本研究では、BINDモデル動物（Gunn rat）における脳機能障害を詳細に解析し、治療薬候補の探索を行った。その結果、Gunn ratの認知行動障害の背景にはセロトニンの過剰伝達という生理学的脳機能障害があることを明らかにし、この障害メカニズムに基づきエルトプラジンが当該疾患に奏功する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軽度のビリルビン代謝異常によって引き起こされる脳神経障害（BIND）について不明である点が多いため、有効な治療法が確立していない。更にBINDを引き起こす遺伝子異常が日本人において多いと推定されている。本研究で、このビリルビン代謝障害によって脳内セロトニン伝達障害が起こることをモデル動物で明らかにし、エルトプラジンという低分子化合物が当該脳神経障害の治療薬になる可能性を示した。エルトプラジンはヒトでの安全性が確認されている化合物であることから臨床応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Epidemiological studies have suggested that even bilirubin metabolism abnormalities that do not cause kernicterus can impair neurodevelopment, which is at risk for developing psychiatric disorders such as ADHD and schizophrenia from early childhood to late adolescence. Hence a novel disease concept, Bilirubin Induced Neurological Disorders; BIND has been suggested. However, the pathophysiology of BIND remains largely unknown, and effective treatment has not yet been established. In this study, we analyzed the brain dysfunction in an animal model of BIND (Gunn rat) in detail and searched for potential therapeutic agents. As a result, it was clarified that the physiological brain dysfunction of serotonin hyper-transmission is behind the cognitive behavioral disorder in Gunn rats, and the possibility that eltoprazine may respond to the disease based on this dysfunctional mechanism was demonstrated.

研究分野：神経科学

キーワード：ビリルビン代謝 BIND セロトニン 脳神経障害 ADHD 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

新生児黄疸と精神神経疾患発症とのリスク関係は数多く指摘されている。1994年～2004年の期間にデンマークで行われた大規模調査によると、新生児期に黄疸を認めた後に精神神経障害(統合失調症、自閉症、ADHDなど)を認めるリスクが黄疸を認めない例に対して56%も上昇することが報告された(Maimburg 2010)。新生児黄疸が精神神経障害のリスク因子の一つであることは、他多数の研究で明らかになっている(Luis 2015, Maimburg 2008)。これらの知見から新生児黄疸が原因となる脳神経障害(Bilirubin Induced Neurological Disorder; BIND)という新たな疾病概念が提唱されている(Riordan & Shapiro 2020)。新生児黄疸の大きな原因の一つとしてUDP グルクロン酸抱合転移酵素(UGT1A1)の遺伝子変異が報告されておりその頻度は日本人では他の人種と比べて非常に高い(Maruo 2012)。また母乳性黄疸をきたした日本人乳児の多くに、体質性黄疸を示すGilbert症候群と同じ遺伝子に変異があることが報告されている(Maruo 2014)。そこで我々の研究グループはGilbert症候群と精神神経疾患の関係について臨床、基礎両面から研究を行った結果、精神疾患の一つである統合失調症とGilbert症候群を合併する割合が統合失調症患者全体の～20%を占めること、それを合併しない統合失調症患者にくらべ陽性症状が強く出現することや標準治療によって錐体外路障害が出現しやすいことを報告した(Miyaoka 2000, 2001, 2005)。更に我々はその病態の背景にある脳神経障害メカニズムの解明を目指し、Gilbert症候群と同様にUGT1A1遺伝子変異を持つBINDモデル動物のGunn rat (Iganagi 1989)を脳神経科学的研究手法によって詳細に解析した結果、顕著な認知行動障害を示すことを発見した(Hayashida 2009, Arauch 2018, Azis 2019, Liaury 2014)。しかしながら、現在のところ、Gunn ratに見られる認知行動障害の背景にある脳神経障害メカニズムは明らかになっていないため、BINDが背景にある精神神経疾患の治療法開発が進んでいない。

2. 研究の目的

本研究ではGunn ratに見られる認知行動障害の背景にある脳神経障害メカニズムを解明し、BINDが背景にある精神神経疾患の治療法開発の足掛かりを掴むことを目的とする。

3. 研究の方法

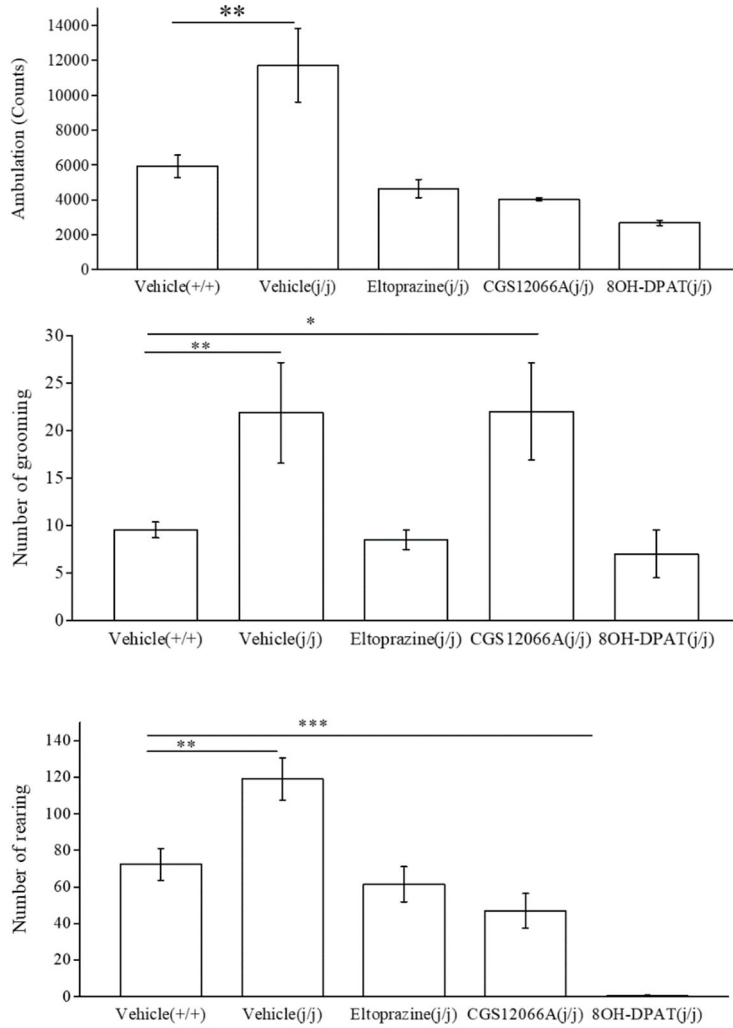
系統的にUGT1A1遺伝子変異を持ち有力なBINDモデル動物と考えられているラットGunn ratの行動学的障害の背景にある脳機能障害メカニズムを神経化学的手法によって解析し創薬ターゲットの探索を行った。更に、その創薬ターゲットに作用する低分子化合物の探索を行った。

4. 研究成果

Gunn ratは先行研究において統合失調症モデル動物と類似した行動障害が観察されている(Hayashida 2009)。特に、オープンフィールド(OP)テストでの行動障害が顕著である。これまでに我々の研究グループはOPテストにおける行動障害の背景に前頭葉におけるセロトニンの過剰伝達に関係していることを報告した。(Miura 2022)。

セロトニン伝達はセロトニン受容体サブタイプの一つである5HT1A受容体、5HT1B受容体を刺激することによって前頭葉へのセロトニン伝達を阻害できることが報告されている(Korte 2017)。そこで、5HT1A受容体アゴニストである8OH-DPAT、5HT1BアゴニストであるCGS12066A若しくは、5HT1A/BパーシャルアゴニストであるEltoprazineをGunn ratに投与しOPテストを行った結果、いずれのアゴニストでも改善効果が見られたが、特にEltoprazineの改善効果が顕著であった(図1)。

図 1



Ambulation: オープンフィールドにおける自発活動量
 Grooming: オープンフィールドにおける毛づくろい行動
 Rearing: オープンフィールドにおける立ち上がり行動
 (+/+); コントロールラット (j/j); Gunn ラット
 Eltoprazine; Eltoprazine (5HT1A/B パーシャルアゴニスト) 0.3mg/kg(S.C)投与
 CGS12066A; CGS12066A (5HT1 アゴニスト) 1mg/kg (SC)投与
 8OH-DPAT ; 8OH-DPAT (5HT1 アゴニスト) 1mg/kg(SC)投与
 Vehicle (+ / +) に対するダネット検定
 統計学的有意差
 * P < 0 . 0 5
 * * P < 0 . 0 1
 * * * P < 0 . 0 0 1

UGT1A 1 遺伝子変異を自然発症する Gunn rat の行動障害の背景にはセロトニンの過剰伝達という生理学的脳機能障害があることを発見し、このメカニズムに基づきセロトニン 5HT 1 A/B アゴニストである Eltoprazine がその行動障害に対し奏功することを見出した。現在、Eltoprazine はヒトでの安全性が確立している低分子化合物であることから、近い将来、臨床応用に向けた研究へ発展していくのではないかと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 三浦章子, 宮岡剛, 稲垣正俊, 大西新 | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 ビリルビン脳症に由来する精神疾患の病態メカニズム | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Bio Clinica | 6. 最初と最後の頁 74-77 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Miura S, Tsuchie K, Fukushima M, Arauchi R, Tsumori T, Otsuki K, Hayashida M, Hashioka S, Wake R, Miyaoka T, Inagaki M, Oh-Nishi A. | 4. 巻 91(3) |
| 2. 論文標題 Normalizing hyperactivity of the Gunn rat with bilirubin-induced neurological disorders via ketanserin. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pediatr Res. | 6. 最初と最後の頁 556-564 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-021-01446-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 大西 新 |
| 2. 発表標題 精神疾患における精密医療の実現 |
| 3. 学会等名 第33回行動神経薬理若手の会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Arata Oh-Nishi et al. |
| 2. 発表標題 A novel anti-psychotic agent for Bilirubin Induced Neurological Dysfunction (BIND) associated ADHD/Schizophrenia. |
| 3. 学会等名 Neuro 2023 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Arata Oh-Nishi et al. |
| 2. 発表標題 Precision drug discovery for schizophrenia |
| 3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

| | | |
|--|--------------|---------------|
| 産業財産権の名称 ビリルビン誘発性神経機能障害、黄疸を伴う精神疾患、又はビリルビンUDP-グルクロン酸 転移酵素遺伝子変異に起因する精神疾患を治療、予防又は管理するための医薬組成物 | 発明者 大西新 | 権利者 島根大学 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特許番号7406285号 | 取得年 2024年 | 国内・外国の別 国内 |

〔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 | 横田 茂文 (Yokota Shigefumi) (50294369) | 島根大学・学術研究院医学・看護学系・准教授 (15201) | 実験サポート |

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 |
|---------|---------|