

氏名	中島 政人		
学位の種類	博士 (生物科学)		
学位記番号	博 甲 第 9 4 6 0 号		
学位授与年月日	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Study on the Effect of Phosphodiesterase 2A Inhibition in Cognitive Impairment (ホスホジエステラーゼ2A阻害による認知機能改善作用に関する研究)		
主査	筑波大学准教授	博士 (理学)	桑山 秀一
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	丹羽 隆介
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	三浦 謙治
副査	筑波大学教授	博士 (理学)	中野 賢太郎

論 文 の 要 旨

環状ヌクレオチド (cAMPおよびcGMP) は、細胞内セカンドメッセンジャーとして生体内のシグナル制御に関与することが知られている。ホスホジエステラーゼ(PDE)は、生体内のcAMPやcGMPを分解する酵素である。これまでに21種類の酵素が発見されており、アミノ酸配列の相同性、基質特異性、局在などから、PDE1からPDE11まで11種類のサブタイプに分類されている。そのサブタイプの一つであるPDE2AはcAMPならびにcGMPの両基質を加水分解する酵素である。PDE2Aは前頭皮質、海馬、線条体、扁桃体や手綱核などの認知機能や感情の制御に重要な脳領域に高発現している。一方、末梢組織のPDE2Aの発現は低い。PDE阻害は環状ヌクレオチドの分解を抑制することで細胞内シグナルを増強するが、選択的PDE2A阻害は末梢組織への影響が少なく中枢特異的な作用が期待される。環状ヌクレオチドが神経伝達物質の制御や神経可塑的な変化をもたらすことにより、短期ならび長期記憶への関与が示唆されていることから、選択的なPDE2A阻害薬は脳内のcAMPやcGMP濃度を高め、精神疾患や変性疾患などの認知機能障害を改善する可能性がある。また、末梢組織のPDE2Aの発現分布が低いことから、副作用の懸念も少ないと予想された。本研究で著者は、脳移行性を有する選択的PDE2A阻害薬であるTAK-915を用いて、認知機能障害に対するPDE2A阻害薬の作用を検証した。

第一章では、著者は統合失調症の認知機能障害に対するPDE2A阻害作用について述べている。統合失調症の症状は幻覚妄想などの陽性症状、感情・意欲の減衰を示す陰性症状、認知機能障害の三つに分類される。既存の抗精神病薬は陽性症状に奏功するものの、陰性症状や認知機能障害に対する効果は低く、既存薬の多くがドーパミン受容体拮抗作用を有するために、錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用の発現も問題となっている。統合失調症の病態には、グルタミン酸作動性神経系の機能低下が関与することが想定されており、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を含むグルタミン酸作動性神経伝達経路の調節は、統合失調症の新しい治療ターゲットとなる可能性が示唆されている。PDE2A阻害は、NMDA受容体の下流シグナルで重要な役割を果たすcAMPとcGMPの分解を抑制し、その下流の細胞内シグナルを増強することから、統合失調

症患者への治療効果が期待された。そこで、著者はPDE2A阻害薬の統合失調症治療薬としての可能性を検証するために、TAK-915を用いて統合失調症様モデルに対する効果を検証した。その結果、著者は、TAK-915はラットへの経口投与で、前頭葉、海馬ならびに線条体のcGMP含量を用量依存的に増加させ、海馬においてGluR1のリン酸化を引き起こし、ラット受動的回避試験において、TAK-915はNMDA受容体拮抗薬MK-801誘発のエピソード記憶障害を3 mg/kgならびに10 mg/kgの用量で有意に改善したことを見出した。さらに、著者は、ラット放射状迷路試験において、TAK-915はMK-801誘発の作業記憶障害を10 mg/kgの用量で有意に改善することを発見した。加えて、TAK-915は陰性症状のモデルの一つとされているNMDA受容体拮抗薬フェンサイクリジン慢性投与動物の社会性行動障害を10 mg/kgの用量で有意に改善することを見出した。一方、TAK-915は陽性症状様モデルとされているMK-801ならびにメタンフェタミン誘発自発運動亢進に対して影響を及ぼさず、抗精神病様作用を示さず、また、TAK-915は既存薬とは異なり、錐体外路障害や高プロラクチンや血糖値に影響を及ぼさなかったことにより、著者は、選択的PDE2A阻害が脳内cGMP濃度を増加させ、NMDA受容体機能低下に起因した認知機能障害および社会性行動障害を改善することを結論付けた。

第二章では、著者は加齢に伴う認知機能低下に対するPDE2A阻害薬の作用について述べている。認知症やアルツハイマー病の危険因子である加齢は、認知機能低下に関連することが報告され、個人差はあるものの、アルツハイマー病の初期から、空間認知機能、エピソード記憶や注意機能の低下が認められる。加えて、高齢者やアルツハイマー病患者においてcAMP/cGMPシグナル伝達の変化が観察されている。脳内のcAMPやcGMPレベルを調節する薬剤は、老化およびアルツハイマー病による認知機能障害に対して新しい治療薬となる可能性がある。そこで、著者は選択的PDE2A阻害薬TAK-915を用いて、加齢に伴う認知機能障害に対するPDE2A阻害の効果を検証した。著者は、TAK-915 (3 mg/kg, 4日間投与)の連続経口投与は、溶媒投与と比較して、モリス水迷路課題における高齢ラットの空間学習を有意に促進することを見出した。さらに著者は、ラット新奇物体認知試験において、TAK-915 (1, 3 および10 mg/kg)の経口投与は、非選択的ムスカリン受容体拮抗薬スコポラミン誘発のエピソード記憶障害を用量依存的に改善し、3ならびに10 mg/kgの用量で有意差が認められることを見出した。一方、TAK-915は10 mg/kgの用量でも、海馬のアセチルコリン遊離に影響を及ぼさなかった。TAK-915の10 mg/kg経口投与は、5選択連続反応時間課題において注意機能低下を示した中年期ラットの正答率を有意に改善した。これらの結果により、著者は選択的PDE2A阻害が加齢に伴う認知機能低下を改善することを論じている。

本研究において、著者は統合失調症ならびに加齢に伴う認知機能障害におけるTAK-915の作用を検証し、選択的PDE2A阻害が病態モデルの認知機能障害における改善作用を有することを見出した。これらの研究は医薬品の開発に貢献するだけでなく、脳内におけるPDE2Aの役割、特にPDE2A阻害が認知機能に与える影響を明らかにした知見であり、生物学的な観点からも意義のあるものと考えられる。

審 査 の 要 旨

本論文において中島政人氏は、ホスホジエステラーゼ2A阻害による認知機能改善作用の解明を目的とし研究を行った。氏は、まず化合物ライブラリーのスクリーニングを実施することで、新規の化学構造を有するTAK-915を同定した。さらにその作用機序解析を行い、TAK-915は前頭皮質、海馬、線条体、扁桃体や手綱核などの認知機能や感情の制御に重要な脳領域に高発現しているPDE2A特異的阻害剤として機能することを解明し、統合失調症や認知症の認知機能障害改善に有意な機能を有することを見出した。以上より本論文における研究成果は、学術的にも応用的にも非常に価値の高いものであると判断された。

令和2年1月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。