

Shati/Nat81 遺伝子操作マウスを用いた精神疾患研究

富山大学大学院医学薬学研究部（薬学）・薬物治療学研究室・教授
新田淳美

Shati/Nat8 は、覚醒剤の連続投与によって作成された精神疾患モデルマウスの側坐核で発現量が増加している新規分子として、私たちの研究グループが 2007 年に報告した¹。その後、他の研究グループから、Shati/Nat81 が *N*-アセチル転移酵素活性を持ち、*L*-アスパラギン酸とアセチル CoA から *N*-アセチルアスパラギン酸を合成し、グルタミン酸との縮合により *N*-アセチルアスパルチルグルタミン酸（NAAG）に転換されることが報告された²。NAAG は神経伝達物質であり代謝型グルタミン酸受容体（mGluR3）の内在性アゴニストとして作用することも分かっている²。

私は、Shati/Nat81 の発現を全身や特定の脳領域で発現量を増減させ、精神疾患との関連についての研究を行ってきた。その中で、本講演では、創薬への発展が期待される研究内容を紹介する。

本分子が覚醒剤連続投与によって発現が増加する分子として見出されたことから、まず、覚醒剤依存への影響を検討した。覚醒剤の使用は、犯罪であり、罰せられるべきである。一方で、覚醒剤を含む物質依存は、近年の関連したガイドラインでは、精神疾患の 1 つと定義されてきている。現在のところ、集団でのカウンセリング療法が主な治療法となっており、覚醒剤依存のための治療薬は、存在しない。しかし、昨今の世界情勢を考えると、治療薬が開発されれば、依存症に苦しむ患者や周囲の方にとっては、大きな恩恵となる。Shati/Nat81 の覚醒剤依存との関連を検討するために、側坐核または前頭前皮質で Shati/Nat81 を遺伝子工学的な手法で増加させると、覚醒剤によって条件づけされた場所嗜好性や過活動が抑制された^{3,4}。一方、遺伝子欠損マウスでは、覚醒剤依存が増強された⁵。そのメカニズムには、mGluR3 を介した覚醒剤によるドパミンの過剰遊離を Shati/Nat81 が抑制していることも分かった^{3,4}。また、前頭前皮質での Shati/Nat81 の過剰発現によって覚醒剤依存の抑制には、グルタミン酸の遊離量制御も関与していた⁴。これらの結果から、脳内で Shati/Nat81 の発現を増加させることによる、覚醒剤依存治療薬に繋がることを期待される。

次に、Shati/Nat81 とうつ病との関連を検討した。うつ病は、気分障害の 1 つで、精神疾患の中では、最も患者数が多い。また、一定の割合で、現存の治療薬では効果のない難治性の患者がいる。Shati/Nat81 の遺伝子のプロモーター部位には、CpG アイランドと呼ばれる、メチル化されやすい遺伝子修飾可能な配列がある。薬物投与での治療中のうつ病患者の血液中の DNA では、メチル化の程度に差異はなかった⁵。一方、薬物投与をされていない患者群では、メチル化の程度が有意に増加している CpG アイランドがあった⁵。本結果は、うつ病の早期発見の診断に用いることが可能かもしれない。さらに、マウスを用いて、うつ様症状と Shati/Nat81 の関係について詳細な検討を行った。強制水泳や社会的敗北のストレスを受けたマウスでは、線条体では

Shati/Nat81 mRNA の発現量が有意に増加していた^{7,8}。そこで、線条体局所的に Shati/Nat81 の発現量をウィルスベクターで用いて増加させると、強制水泳での無動時間の延長等うつ様の行動が増加した⁷。また、コントロールマウスでは、うつ様行動を誘発しない程度の軽い社会性ストレスを与えた時も、Shati/Nat81 を線条体で発現増加させたマウスでは、社会性行動の低下や無快感症状を示した⁸。これらの研究結果から、線条体で Shati/Nat81 を減少させることが、うつ病治療薬の開発につながることを期待される。

本講演で紹介をした研究成果では、Shati/Nat81 を線条体または前頭前皮質で増加させると薬物依存治療薬となり、線条体で減少させることができればうつ病治療薬の開発につながることを期待される。脳部位選択的に発現量を増減させることが可能な低分子化合物の探索を行っているところであり、我々の研究成果を治療薬の開発に繋げたいと考えている。

参考文献

1. Niwa, M., Nitta, A., Mizoguchi, H., Ito, Y., Noda, Y., Nagai, T. and Nabeshima, T, A novel molecule **shati** is involved in methamphetamine-induced hyperlocomotion, sensitization, and conditioned place preference. *J. Neurosci.*, 27, 7604-7615 (2007)
2. Ariyannur PS, Moffett JR, Manickam P, Pattabiraman N, Arun P, Nitta A, Nabeshima T, Madhavarao CN, Namboodiri AM, Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res.*, 1335, 1-13 (2010)
3. Miyamoto Y, Iegaki N, Fu K, Ishikawa Y, Sumi K, Azuma S, Uno K, Muramatsu S, Nitta A, Striatal *N*-acetylaspartate synthetase Shati/Nat81 regulates depression-like behaviors *via* mGluR3-mediated serotonergic suppression in mice. *Int J. Neuropsychopharmacol.*, doi: 10.1093/ijnp/pyx078 (2017)
4. Hadder M, Uno K, Azuma K, Muramatsu SI, Nitta A, Inhibitory effects of Shati/Nat81 overexpression in the medial prefrontal cortex on methamphetamine-induced conditioned place preference in mice. *Addiction.Biol.*, doi: 10.1111/adb.12749 (2019)
5. Toriumi K, Mamiya T, Song Z, Honjo T, Watanabe H, Tanaka J, Kondo M, Mouri A, Kim HC, Nitta A, Fukushima T, Nabeshima T, Deletion of SHATI/NAT8L decreases the *N*-acetylaspartate content in the brain and induces behavioral deficits, which can be ameliorated by administering *N*-acetylaspartate. *Eur Neuropsychopharmacol.*, 25: 2108-2117 (2015)
6. Uno K, Kikuchi Y, Iwata M, Uehara T, Matsuoka T, Sumiyoshi T, Okamoto Y, Jinno H, Takada T, Furukawa-Hibi Y, Nabeshima T, Miyamoto Y, Nitta A, Decreased DNA methylation in the Shati/Nat81 promoter in both patients with schizophrenia and a methamphetamine-induced murine model of schizophrenia-like phenotype. *PLoS One.* 11,e0157959 (2016)
7. Miyamoto Y, Iegaki N, Fu K, Ishikawa Y, Sumi K, Azuma S, Uno K, Muramatsu S, Nitta A, Striatal *N*-acetylaspartate synthetase Shati/Nat81 regulates depression-like behaviors *via* mGluR3-mediated serotonergic suppression in mice. *Int J. Neuropsychopharmacol.* doi:

10.1093/ijnp/pyx078 (2017)

8. Uno K, Miyanishi H, Sodeyama K, Fujiwara T, Miyazaki T, Muramatsu SI, Nitta A, Vulnerability to depressive behavior induced by overexpression of striatal Shati/Nat8l via the serotonergic neuronal pathway in mice. under submission

《略歴》

現職 富山大学大学院医学薬学研究部 薬物治療学研究室 教授
930-0194 富山市杉谷 2630 番
E-mail: nitta@pha.u-toyama.ac.jp

学歴

1990 年 3 月 岐阜薬科大学薬学部製造薬学科卒業
1990 年 4 月 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程入学（薬剤学専攻）
1992 年 3 月 岐阜薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程修了
1992 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程入学（生理系・医療薬学専攻）
1995 年 3 月 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程を修業年限の特例により短期修了
博士（医学）（名古屋大学）取得

職歴

1995 年 4 月～2002 年 3 月
岐阜薬科大学薬学部分子生物学教室・助手
2002 年 4 月～2009 年 9 月
名古屋大学医学部附属病院・助教授・准教授
薬剤部副部長、臨床研究推進センター副センター長を併任
大学院医学系研究科臨床薬物情報学講座医療薬学分野を担当
2009 年 10 月～
現職