

# Neuropsin - NRG1 - ErbB4 signaling 新規統合失調症治療ターゲット

俵 (平田) 佳江

## 1. Neuropsin

組織型カリクレイン (KLK1) は各臓器に幅広く存在し、局所的にキニンノーゲンを経由してキニンに変換するリガンド放出型プロセシング酵素である。この 20 年間に組織型カリクレインに遺伝子構造がよく似た新規プロテアーゼの発見が相次ぎ、neuropsin (kallikrein-related peptidase 8 : KLK8) はその一つである。Neuropsin はその他の kallikrein-related peptidase 群と同様に末梢組織にも発現しているが、特徴的なことは脳神経系のある部位に特異的な分布および神経活動依存的変化をすることである。すなわち、前頭前野、帯状回、海馬 CA1~3 領域の錐体細胞と扁桃体外側核の大型神経細胞など辺縁脳に限局して発現し、また神経障害がある際にはグリアにも発現する。酵素の活性化は分泌後、おそらくはシナプス間隙で行われ、わずかに N 末端 4 アミノ酸残基の除去によって神経活動開始後、数分後にシャープなパルス様活性上昇として観察される (1) (図 1)。

Neuropsin は高い基質特異性を持つエンドペプチダーゼであり、その基質同定は生理機能の解明に重要である。田村らは neuropsin のタンパク質分解活性を変異させた変異体により基質・酵素複合体を免疫沈降物から特異的な基質として neuregulin1 (NRG1) を同定した (2)。NRG1 は統合失調症脆弱因子としてすでに明らかにされており、その切断部位の同定から NRG1 の特異的な切断が引き金となってリガンド部分が放出されることでその受容体タンパク質、ErbB4 の活性化をもたらすことが示された (2)。

## 2. Neuropsin - NRG1 - ErbB4 signaling

統合失調症脆弱因子として知られている NRG1 は、これも脆弱因子である受容体、ErbB4 のリン酸化を誘導し活性化することで知られる。従って、神経活動による neuropsin の活性化は、NRG1 を切断し、リガンド部分を遊離させ、その結果、ErbB4 の活性化を誘導するという一連のシグナル系が惹起されることとなる

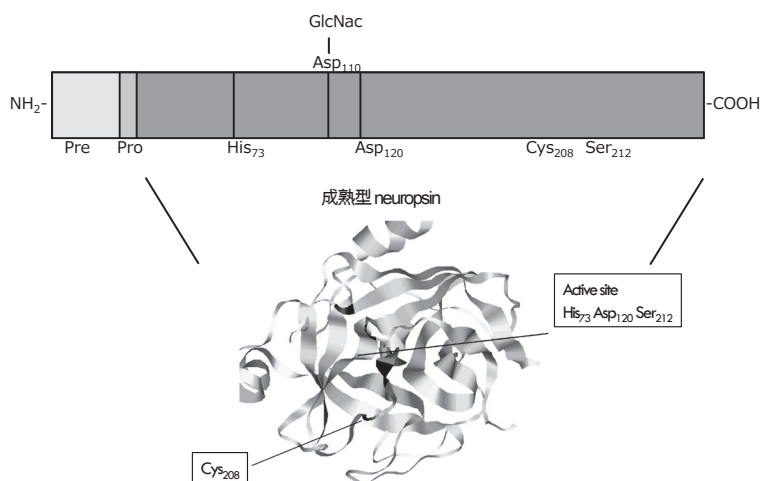


図 1 ニューロブシンの構造

ニューロブシンは、全長 260 アミノ酸のうち、N 末端から 28 アミノ酸のシグナルペプチド、続く 4 アミノ酸のプロペプチドが切断されて、活性を持つ成熟型ニューロブシンとなる。ヒスチジン 73、アスパラギン酸 120、セリン 212 の 3 残基によって、活性中心が構成される。基質探索にはシステイン 208 に変異導入を行い、NRG1 をスクリーニングした。

キーワード：海馬、認知機能、Neuregulin

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 神経機能科学研究室 (〒630-0192 生駒市高山町 8916-5)

E-mail: ytawara@bs.naist.jp 原稿受領日：2013 年 12 月 13 日、依頼原稿

Title: Neuropsin signaling as a novel therapeutic target of schizophrenia Author: Yoshie Tawara-Hirata

(2). ErbB4 は fast-spiking neuron の一つのグループであるパルプアルブミン (PV) 陽性 GABA ニューロンに局在しており, すなわち neuropsin-NGR1-ErbB4 signal は PV 陽性 GABA ニューロンの活動を制御することになる (図 2). このことは多くの研究によって検証されているように認知過程に重要と考えられているガンマオシレーションや空間作業記憶の形成に必須であることが推察される. 事実これは neuropsin 欠損マウスに, NRG1 のリガンド部分を投与する回復実験などにより確かめられ, neuropsin-NGR1-ErbB4 signal は海馬錐体細胞の GABA<sub>A</sub> レセプターを介した入力によってこれを制御することも明らかとなった(2).

### 3. Neuropsin と認知機能

海馬の神経活動, さらには認知機能に深く関与していることがいくつかの研究により示唆されている. Neuropsin は記憶・学習のモデルである長期増強を制御し, とくにワーキングメモリーと関連している(3). さらに単に一つのシナプスでの長期増強に関係しているだけでなく, 同じニューロンにある空間的に離れた2つのシナプス間の連関 (後期連関 LTP) を行っていることが明らかとなっている. 強い刺激で誘導される長時間型 LTP が一シナプスにすでに成立していれば, 同じニューロンに入力する異なるシナプスにおいて通常ではすぐに消退してしまうような弱い入力刺激でも, シナプス同士が連関して, 新規シナプスへの弱い入力でも長時間型 LTP を誘導させることができる. つまり neuropsin は単シナプスで伝達効率を調節するだけで

なく, ニューロンにある数多くのシナプス間を結びつけそれらを統合するという高度な調節をしている可能性を意味している.

これまで述べたローカルサーキット制御はヒトをはじめとして様々な動物の認知機能と深くかかわっている. ゲノムスクリーニングにより, neuropsin は注意, 言語性 IQ および双極性障害と有意な関連があることが Izumi ら (2008) によって示された(4). 一塩基遺伝子多型解析では 28 個の SNPs が同定され, これら SNPs と健常者との統計的比較が行われた結果, 3' 末端に位置する SNP23 のマイナーアレルの人では言語性 IQ や注意・集中力といった認知機能の有意な低下が認められた. 一方, neuropsin 欠損マウスの行動解析では, 空間記憶の獲得および空間作業記憶に障害があることも示されており, 認知機能に深く関与していることが明らかとなっている. より高度な認知機能として社会行動についても欠損マウスには障害が認められた. 異なったケージで飼育された 2 匹のお互い見知らぬマウス同士を遭遇させると欠損マウス側では明らかに社会行動が低下する (未発表). こうした社会行動性の低下の原因の一部はストレスや不安に対する感受性の問題に帰結することができのかもしれない.

最近 neuropsin は扁桃体機能についても重要な役割を持つことが明らかとなってきた. Attwood ら (2011) は, 扁桃体のストレス応答における Eph ファミリー受容体チロシンキナーゼに着目し, neuropsin が Eph ファミリーの中で EphB2 だけを切断し, 細胞外フラグメントとして放出することを示した(5). EphB2 は

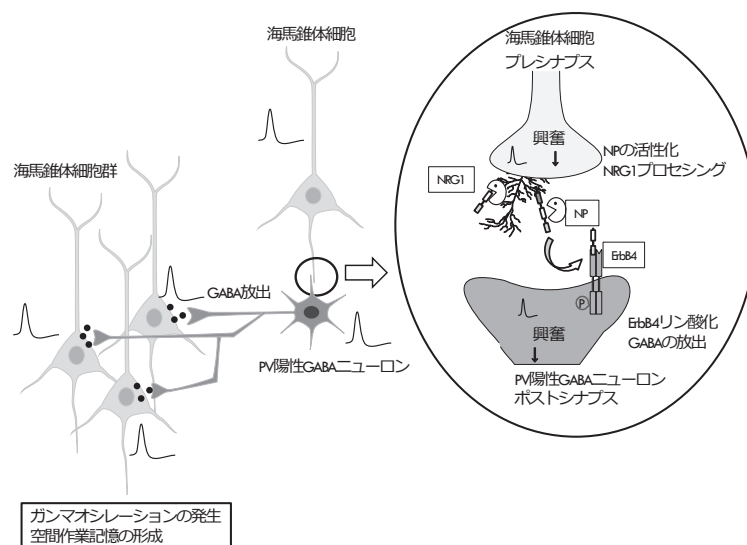


図 2 Neuropsin-NGR1-ErbB4 signaling の模式図

海馬で, ニューロプシンは NRG1 を切断することで, ErbB4 のリガンドの EGF ドメインをシナプス間隙に遊離させる. 遊離したリガンドは, ErbB4 に結合し, 自身のリン酸化が起こる. このリン酸化は, PV 陽性 GABA ニューロンの活動を制御している.

NMDA 受容体と結合してこれを阻害することが明らかとなっており、拘束ストレスを与えたマウス扁桃体において NMDA 受容体の NR1 サブユニット免疫共沈物と共局在する EphB2 の量は野生型マウスでは低値であるが、neuropsin 欠損マウスの扁桃体では減少しないことが示された。つまり本来野生型マウスでは neuropsin によって切断されて、NR1 サブユニット／EphB2 コンプレックスが外れ NMDA 受容体を活性化するのに対し、欠損マウスでは結合したままとなる。さらに EphB2 と NR1 の相互作用を遮断すると、グルココルチコイド受容体シグナル伝達を促進するタンパク質 Fkbp51 量が増加した。NMDA 電流は野生型マウスに比べて欠損マウスの方が低値であることも明らかとなった。いくつかの行動実験において野生型マウスに比べ欠損マウスは不安に対する感受性が低下した。従って、野生型ではストレスが neuropsin による EphB2 切断を誘発し、結果的に NMDA 受容体電流が増大し、Fkbp51 が産生され、コルチコステロンに誘導されるストレス抵抗機構の存在が示唆される。これは動物のストレス応答に対抗するための新たなシステムであり、一種の自己防衛システムであると考えられる。しかし、これはストレスへの感受性を阻害するシステムではないということを考慮しなければならない。そのシステムの障害によってストレスへの抵抗性は大きく損なわれる。

#### 4. 統合失調症リスクとの関係

NRG1, ErbB4 は統合失調症脆弱因子としても知られており、欠損マウスでの統合失調症様な表現型を示す実験も多数報告されている。また、統合失調症患者の死後脳や統合失調症モデルマウスでの病理所見でも海馬においてパルプアルブミン陽性抑制性神経細胞の発現の減少や機能低下が報告され、その重要性が示されてきている。また、neuropsin の扁桃体機能について新たに発見された neuropsin-EphB2-NMDA-Fkbp51 signaling は、ストレスへの脆弱性を生じ、海馬における neuropsin-NRG1-ErbB4 signaling とともに統合失調症の発症過程に重要であることが考えられる(6, 7)。今後の統合失調症の解明、治療、治療薬開発へのさらなる応用が期待される。

**著者の利益相反：**俵（平田）佳江（大日本住友製薬株式会社）。

#### 文 献

- 1) Matsumoto-Miyai K, et al. J Neurosci. 2003;23:7727-7736.
- 2) Tamura H, et al. J Neurosci. 2012;32:12657-12672.
- 3) Shiosaka S, et al. J Chem Neuroanat. 2011;42:24-29.
- 4) Izumi A, et al. Neuropsychopharmacology. 2008;33:3237-3245.
- 5) Attwood BK, et al. Nature. 2011;473:372-375.
- 6) Schizophrenia research forum (Neuropsin and TAAR1: Dark horses of anxiety: <http://www.schizophreniaforum.org/new/detail.asp?id=1675>)
- 7) Tamura H, et al. Rev Neurosci. 2013;24:365-374.