



薬理学講座 専任講師

森脇 康博

モリワキ ヤスヒロ

博士 (バイオサイエンス)

Senior Assistant Professor

Division of Pharmacology

MORIWAKI Yasuhiro

Doctor of Biological Sciences

精神疾患／心的外傷後ストレス障害  
ニコチン性アセチルコリン受容体／  
内在性神経毒類似タンパク質群Psychiatric disorder／PTSD／nAChR／  
Ly6SF

## 研究概要

アセチルコリン神経系が心的外傷後ストレス障害 (PTSD) やうつ病、統合失調症など多くの精神疾患に関与することが知られています。アセチルコリンに対する受容体にはGタンパク質共役型受容体であるムスカリン性アセチルコリン受容体とイオンチャネル型受容体であるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) があり、nAChRは、その名前の通り、アセチルコリンだけでなくニコチンもリガンドとして認識します。最近、ニコチンがげっ歯類のPTSDモデルにおいて恐怖記憶消去に関与することが報告されました。PTSDでは、扁桃体の過剰興奮および過活動が原因であると考えられており、扁桃体におけるnAChRの活性化が、扁桃体の過剰興奮などを抑制していると考えられています。これらの知見より、nAChRが精神疾患の治療標的として関心が持たれています。

nAChRに対して拮抗作用を有するヘビ神経毒である $\alpha$ -ブンガロトキシンは、三指構造と呼ばれる特徴的な立体構造を有しています。また、最近の研究により、この立体構造がnAChRの機能を阻害する上で非常に重要であることが報告されました。興味深いことに、生体内には、三指構造を有する内在性神経毒類似タンパク質群 (Ly6SF) と呼ばれるタンパク質ファミリーが存在します。Lynx1など幾つかのLy6SF分子に関しては、nAChRに対する阻害作用が報告されていますが、多くは機能が未解明のままです。私共は、最近、Ly6SFの一つであるLy6HがnAChRの機能を抑制する分子であることを新たに発見しました。これまで、精神疾患を含む神経変性疾患の病態解析においては、nAChRの発現変化を捉えることに焦点が当てられてきましたが、Ly6SFの登場により、病態解明においてLy6SFの発現変化も捉える必要性が生じています。私共は正常時および病態時におけるLy6SFの発現変化ならびに、その作用を解析することで、精神疾患の発症機序の解明を目指しています。

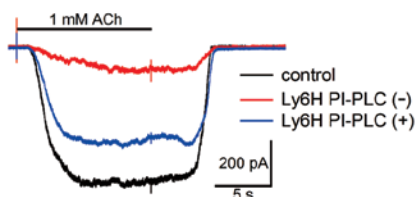


図1: Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果  
 $\alpha 7$ -nAChRへのACh投与時に観察される応答電流(一)とLy6Hの共発現時に観察される応答電流(一)。Ly6HはGPIアンカー型の膜タンパクであるため、ホスファチジルイノシトール特異的ホスホリラーゼC(PI-PLC)処理により、Ly6HのAChに対する $\alpha 7$ -nAChRの応答電流抑制効果は解除される(一)。

Cholinergic system is well known to be involved in various psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD), depression and schizophrenia. Acetylcholine receptors (AChRs) are classified into two large families; One is G-protein-coupled receptors, muscarinic AChRs and other is ligand-gated ion channels, nicotinic AChRs (nAChRs). nAChRs respond to not only acetylcholine but also nicotine. Recently, it has been reported that cotinine, the main metabolite of nicotine, decreased anxiety and depressive-like behavior, and enhanced fear extinction in mouse models of PTSD. Amygdala dysfunction that involves hyper-excitability and hyperactivity is a key feature of anxiety disorders, including PTSD. Also, nAChRs in amygdala have been known to suppress amygdala hyperexcitability and hyperactivity. Based on these observations, nAChRs are regarded as therapeutic target for psychiatric disorders.

A snake venom neurotoxin,  $\alpha$ -Bungarotoxin, an antagonist for nAChRs, has unique three-dimensional structure so called three-finger domain (TFD). Recent studies clarified this TFD of  $\alpha$ -Bungarotoxin is required for binding with nAChRs. In mammals, interestingly, more than 30 proteins are known to contain one to three TFD and categorized as Ly6/neurotoxin superfamily (Ly6SF). Some Ly6SF proteins, such as Lynx1, Lynx2 and SLURP-1 are reported to modulate nAChR function, either as allosteric and/or orthosteric modulators, or as antagonists. Recently, we have clarified Ly6H as a novel nAChRs antagonist. Because, to know the functional changes of nAChRs in pathological conditions, it need to investigate the role and expression changes of nAChR modulator, Ly6SF. On the basis of these findings, our main goal is to elucidate the role of Ly6SF proteins in pathological mechanisms of psychiatric disorders, especially PTSD.

## 主な論文

Tsuji S. *et al.*, *Sci. Rep.*, 7, 1085 (2017)Morisaki Y. *et al.*, *Sci. Rep.*, 6, 27354 (2016)Moriwaki Y. *et al.*, *PLoS One*, 10, e0140750 (2015)Moriwaki Y. *et al.*, *Int. Immunopharmacol.*, 29, 71-75 (2015)Inoue M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 111, 5295-5300 (2014)