

Title	遅発性ジスキネジアの治療における新規標的分子の発見を目指した病態解析
Sub Title	Pathological analysis aimed at discovering novel target molecules for the treatment of tardive dyskinesia
Author	阿部, 欣史(Abe, Yoshifumi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	遅発性ジスキネジア (tardive dyskinesia: TD) は、D2受容体を阻害する抗精神病薬の長期的な服用によって生じる副作用で、主に口の不随意運動が特徴です。長年にわたり、TDの発症メカニズムは不明でした。同様のジスキネジアに、パーキンソン病治療薬 (L-DOPA) の長期服用によって引き起こされるL-DOPA誘発性ジスキネジア (LID) があります。TDの発症メカニズムは未解明ながら、LIDのメカニズムは明らかになりつつあります。そのため、LIDに関する最新の知見を基に、TDの発症メカニズムの解明を試みました。 LIDモデルマウスを用いた研究で、淡蒼球の肥大が観察されました。この肥大は、線条体神経細胞 (MSN) の神経終末の肥大化とGABA小胞トランスポーター (VGAT) の過剰発現によるものであることが明らかになりました。TDモデルにおいても同様の変化が見られるか調査したところ、全く同じ現象が確認されました。これは、これまで全く解明されていなかったTDの病態の初の発見です。 次に、VGATの過剰発現が病態にどのように関係しているのかを検証するため、VGAT遺伝子に対する介入実験を行いました。アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、MSNのVGATを過剰発現させるマウスと、その発現を抑制するマウスを作成しました。VGATの過剰発現系ではMSNの神経終末のさらなる肥大化が見られ、TDの症状が悪化することが確認されました。逆に、VGATの抑制は神経終末の縮小とTDの症状の改善につながりました。これらの結果は、MSNにおけるVGATの発現がTDの病態に関連していることを示唆しています。さらに、薬理的介入により、MSNのD2受容体の機能障害とドパミン濃度の変動が相互作用し、VGATの過剰発現とTDの発症リスクの増加につながることが明らかになりました。 これらの発見から、MSNのVGATはTDの発症に関与しており、VGATをTD治療の新たな分子標的として位置付けることができると結論付けられます。 Tardive dyskinesia (TD) is a side effect that arises from the long-term use of antipsychotic drugs that inhibit D2 receptors, characterized mainly by involuntary movements of the mouth. For many years, the mechanism behind the onset of TD remained unclear. A similar dyskinesia, L-DOPA-induced dyskinesia (LID), is caused by the long-term use of Parkinson's disease medication (L-DOPA). While the mechanism of TD's onset has not been elucidated, the mechanism behind LID is becoming clear. Therefore, we attempted to clarify the mechanism of TD onset based on the latest findings related to LID. Research using LID model mice revealed hypertrophy of the globus pallidus. It was clarified that this hypertrophy was due to the enlargement of the axonal terminals of the striatal neurons (MSN) and the overexpression of the GABA vesicular transporter (VGAT). When investigating whether similar changes occurred in the TD model, the exact same phenomenon was observed. This is the first discovery of the pathological state of TD, which had not been elucidated at all until now. Next, to verify how the overexpression of VGAT is related to the pathology, we conducted intervention experiments on the VGAT gene. Using adeno-associated virus (AAV), we created mice with overexpressed VGAT in MSN and mice with suppressed expression. In the overexpression mice of VGAT, further enlargement of MSN's terminals was observed, and the symptoms of TD worsened. Conversely, the suppression of VGAT led to the shrinkage of the terminals and improvement of TD symptoms. These results suggest that the expression of VGAT in MSN is related to the pathology of TD. Furthermore, pharmacological intervention revealed that the dysfunction of D2 receptors in MSN and the fluctuation in dopamine levels interact, leading to the overexpression of VGAT and an increased risk of TD onset. These findings conclude that VGAT in MSN is involved in the onset of TD, suggesting VGAT as a

	new molecular target for the treatment of TD.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230282

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部附属先端医科学研究所	職名	助教（有期・医学部）	補助額	500千円 （特B）
	氏名	阿部 欣史	氏名（英語）	Yoshifumi Abe		

研究課題（日本語）

遅発性ジスキネジアの治療における新規標的分子の発見を目指した病態解析

研究課題（英訳）

Pathological analysis aimed at discovering novel target molecules for the treatment of tardive dyskinesia

1. 研究成果実績の概要

遅発性ジスキネジア（tardive dyskinesia: TD）は、D2受容体を阻害する抗精神病薬の長期的な服用によって生じる副作用で、主に口の不随意運動が特徴です。長年にわたり、TDの発症メカニズムは不明でした。同様のジスキネジアに、パーキンソン病治療薬（L-DOPA）の長期服用によって引き起こされるL-DOPA誘発性ジスキネジア（LID）があります。TDの発症メカニズムは未解明ながら、LIDのメカニズムは明らかになりつつあります。そのため、LIDに関する最新の知見を基に、TDの発症メカニズムの解明を試みました。

LIDモデルマウスを用いた研究で、淡蒼球の肥大が観察されました。この肥大は、線条体神経細胞（MSN）の神経終末の肥大化とGABA小胞トランスポーター（VGAT）の過剰発現によるものであることが明らかになりました。TDモデルにおいても同様の変化が見られるか調査したところ、全く同じ現象が確認されました。これは、これまで全く解明されていなかったTDの病態の初の発見です。

次に、VGATの過剰発現が病態にどのように関係しているのかを検証するため、VGAT遺伝子に対する介入実験を行いました。アデノ随伴ウイルス（AAV）を用いて、MSNのVGATを過剰発現させるマウスと、その発現を抑制するマウスを作成しました。VGATの過剰発現系ではMSNの神経終末のさらなる肥大化が見られ、TDの症状が悪化することが確認されました。逆に、VGATの抑制は神経終末の縮小とTDの症状の改善につながりました。これらの結果は、MSNにおけるVGATの発現がTDの病態に関連していることを示唆しています。さらに、薬理的介入により、MSNのD2受容体の機能障害とドーパミン濃度の変動が相互作用し、VGATの過剰発現とTDの発症リスクの増加につながることが明らかになりました。

これらの発見から、MSNのVGATはTDの発症に関与しており、VGATをTD治療の新たな分子標的として位置付けることができると結論付けられます。

2. 研究成果実績の概要（英訳）

Tardive dyskinesia (TD) is a side effect that arises from the long-term use of antipsychotic drugs that inhibit D2 receptors, characterized mainly by involuntary movements of the mouth. For many years, the mechanism behind the onset of TD remained unclear. A similar dyskinesia, L-DOPA-induced dyskinesia (LID), is caused by the long-term use of Parkinson's disease medication (L-DOPA). While the mechanism of TD's onset has not been elucidated, the mechanism behind LID is becoming clear. Therefore, we attempted to clarify the mechanism of TD onset based on the latest findings related to LID.

Research using LID model mice revealed hypertrophy of the globus pallidus. It was clarified that this hypertrophy was due to the enlargement of the axonal terminals of the striatal neurons (MSN) and the overexpression of the GABA vesicular transporter (VGAT). When investigating whether similar changes occurred in the TD model, the exact same phenomenon was observed. This is the first discovery of the pathological state of TD, which had not been elucidated at all until now.

Next, to verify how the overexpression of VGAT is related to the pathology, we conducted intervention experiments on the VGAT gene. Using adeno-associated virus (AAV), we created mice with overexpressed VGAT in MSN and mice with suppressed expression. In the overexpression mice of VGAT, further enlargement of MSN's terminals was observed, and the symptoms of TD worsened. Conversely, the suppression of VGAT led to the shrinkage of the terminals and improvement of TD symptoms. These results suggest that the expression of VGAT in MSN is related to the pathology of TD. Furthermore, pharmacological intervention revealed that the dysfunction of D2 receptors in MSN and the fluctuation in dopamine levels interact, leading to the overexpression of VGAT and an increased risk of TD onset.

These findings conclude that VGAT in MSN is involved in the onset of TD, suggesting VGAT as a new molecular target for the treatment of TD.

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Abe Y, Yagishita S, Sano H, Sugiura Y, Dantsuji M, Suzuki T, Mochizuki A, Yoshimaru D, Hata J, Matsumoto M, Taira S, Takeuchi H, Okano H, Ohno N, Suematsu M, Inoue T, Nambu A, Watanabe M, Tanaka KF	Shared GABA transmission pathology in dopamine agonist- and antagonist-induced dyskinesia	Cell Rep Med	2023