



大学・交通記者クラブ加盟社の皆様へ

2021年3月26日  
岡山理科大学 入試広報部

## CGRP による恐怖記憶を和らげる作用を発見！

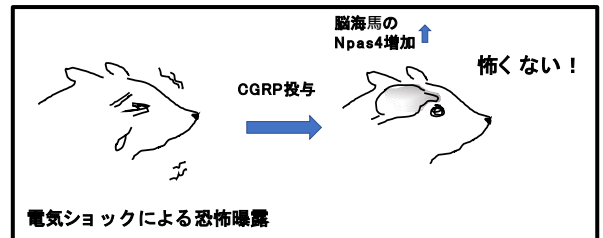
～新たな PTSD 治療薬の開発につながる可能性～

### ●発表のポイント

- カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が恐怖記憶に抑制的に働くことを発見
- 恐怖記憶の抑制には Neuronal PAS domain 4 (Npas4)を介したエピジェネティックな制御が関与
- これらの成果は CGRP が心的外傷後ストレス(PTSD)の新たな治療薬ターゲットとなる可能性が期待される。

### ●発表概要

岡山理科大学の橋川成美准教授、橋川直也准教授らの研究グループは、恐怖体験をしたマウスに CGRP を投与すると、怖い記憶を覚えていないことを発見しました。CGRP は痛みを伝える神経に含まれている神経伝達物質の一つであり、血管拡張作用を示します。脳にも多く発現が見られますが、CGRP と記憶との関係は明らかになっていませんでした。我々はマウスの脳に CGRP を投与し、空間記憶、短期記憶、恐怖記憶における影響を解析した結果、恐怖記憶を和らげる効果が CGRP にはあることが分かりました。この CGRP の作用は、転写調節因子である Npas4 の発現量増加により起こることが明らかとなりました。さらに詳細なメカニズムとして、CGRP の Npas4 の増加は後天的な遺伝子発現制御、つまりエピジェネティックな制御系を介して行われていることも明らかになりました。エピジェネティクスは創薬標的として注目を集めており、本研究成果は CGRP が新たな PTSD の治療薬ターゲットになりうることを期待されます。この研究結果は 2021 年 3 月 26 日午後 7 時 (日本時間)、英国科学誌「Scientific Reports」(Nature Publishing Group)に掲載されます。



本研究は JSPS 科研費 (16K21532) の助成によって行われました。

### ●研究の背景

心的外傷性のストレスは恐怖を呼び起こさせる出来事、例えば、事故や災害、戦争、性的暴力などが心的外傷後ストレス障害 (PTSD) を引き起こします。PTSD に対するアメリカ食品医薬品局 (FDA) が承認する唯一の薬物治療法は、セロトニン選択的再取り込み阻害剤とされています。しかし、この薬物に対する治療効果は相対的に小さく、特に男性の退役軍人においては、治療抵抗性を示す報告もされており、新たな創薬の開発が望まれています。

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) はカプサイシン感受性の知覚神経に含まれる神経伝達物質であり、痛みを感じる時に遊離され、強力な血管拡張作用を示すことが知られています。最近では偏頭痛の原因物質としてよく知られていますが、記憶にどのように関わるかはまだ明らかにされていませんでした。そこで、私達は CGRP と記憶の関係を明らかにするため、CGRP を投与し、マウスの行動の変化を観察しました。

### ●研究内容と成果

#### 1) CGRP は恐怖記憶を和らげる

CGRP 投与による空間記憶、作業記憶、恐怖記憶の影響を調べた結果、恐怖記憶に対して抑制作用があることが分かりました。この作用は受動回避試験と恐怖条件付け試験において観察され、CGRP 用量依存的に抑制作用があること、CGRP 受容体拮抗薬によりキャンセルされることが明らかとなりました。

#### 2) Npas4 を増加させることにより CGRP は恐怖記憶を和らげる

CGRP が恐怖記憶を抑制する機序に Npas4 が関与しているのではないかと予測を立てました。Npas4 は恐怖記憶の制御に関与していることが知られていたからです。Npas4 の海馬<sup>1)</sup>における発現を siRNA<sup>2)</sup>にてノックダウンさせると、



CGRP の恐怖記憶がキャンセルされることが明らかとなりました。Npas4 はヒストン脱アセチル化酵素 5<sup>3)</sup>(HDAC5) による制御を受けることが知られています。HDAC5 はリン酸化が外れると核内へ移行し、Npas4 の転写を抑制します。そこで、HDAC5 のリン酸化量を調べた結果、予想通りリン酸化 HDAC5 の量が増加しており、核内の Npas4 のプロモーター領域<sup>4)</sup>における HDAC5 を呼び込む(リクルート)量も CGRP により減少していました。一方、ヒストン H3<sup>5)</sup>アセチル化のリクルート量が増加していたことから、CGRP はヒストン H3 のアセチル化を介してクロマチン<sup>6)</sup>の構造をゆるめ、Npas4 の転写を促進させていることが明らかとなりました。また、CGRP が HDAC5 をリン酸化させる経路として、protein kinase D<sup>7)</sup> (PKD) の発現量増加が関与していることが分かりました。PKD を PKD 阻害薬、あるいは siRNA にてノックダウンさせると、CGRP の恐怖記憶緩和作用が抑制されていました。以上の結果は、CGRP が恐怖記憶に影響するまでの細胞内情報伝達がエピジェネティクスにより制御されていることを明らかにしたものであり、PTSD の新たな治療法開発に寄与できるものと考えています。

## ●今後の期待

本研究では CGRP の新たな記憶に対する作用に、エピジェネティクスな制御を介した恐怖記憶抑制作用を新たに発見しました。この成果は、治療薬の開発が望まれている PTSD 治療において、創薬に役立たせる可能性が期待できます。

【原著論文情報】 Narumi Hashikawa-Hobara, Shuta Mishima, Chihiro Okujima, Youdai Shitanishi, Naoya Hashikawa, "Npas4 impairs fear memory via phosphorylated HDAC5 induced by CGRP administration in mice" *Scientific Reports*

## (本件に関するお問い合わせ先)

橋川成美 (岡山理科大学 理学部 臨床生命科学科) TEL: 086-256-9719 Email: hobara@dls.ous.ac.jp

## ●補足説明

### 1. 海馬

新しい情報は一度脳の海馬に入り、長期記憶に保存するか、短期記憶に保存するか選別されます。

### 2. siRNA

特定の遺伝子をターゲットとして、短鎖 RNA(siRNA)を注入することにより、目的の遺伝子の発現を抑制します。

### 3. ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)

ヒストンタンパク質からアセチル基を削除する酵素。これによりクロマチン構造が維持され、遺伝子発現が抑制されます。4つのクラスに HDAC は分類され、HDAC5 はクラス II に属します。クラス II の HDAC は普段リン酸化された状態で細胞質に存在しており、リン酸基が外れることで核内へ移行します。

### 4. プロモーター領域

遺伝子上流に存在し、mRNA の転写調節に関わる場所。

### 5. ヒストン H3

5種類あるヒストンのうち、最も修飾が行われやすい。ヌクレオソームのコアタンパク質として転写調節、DNA 修復、DNA 複製に中心的な役割を果たします。

### 6. クロマチン構造

ゲノム DNA をコンパクトに核内に収納するための構造。ヒストンタンパク質が DNA に巻きついた状態。アセチル化されると構造がゆるみ、転写の活性化が起こります。

### 7. protein kinase D

セリン/スレオニンプロテインキナーゼの新しいメンバーとして注目されています。PKD1, PKD2, PKD3 の3つのアイソフォームからなり、ジアシルグリセロールにより活性化されます。