

平成27年度 ほくぎん若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
福地 守	大学院医学薬学研究部(薬学)・助教		700,000円
研究課題名	脳由来神経栄養因子 BDNF 遺伝子発現誘導能に基づいた 精神疾患治療候補薬検索法の開発		
研究の概要	<p>G タンパク質共役型受容体(GPCR)は、モノアミン等の神経調節性伝達物質の主要な受容体であり、精神疾患の創薬標的の中心である。しかし、既存の GPCR リガンドスクリーニング法は、GPCR 活性化による細胞内セカンドメッセンジャー量の変化を指標とした方法が主であり、このような方法で得られた薬剤が実際の生体内で生理活性等を有する確率が低いのも事実である。最近、申請者は、脳・神経系の高次機能発現に必須である脳由来神経栄養因子 BDNF 遺伝子発現が、GPCR 活性化により誘導されることを見出し、その誘導の分子機構を解明した。そこで本研究では、BDNF 遺伝子発現誘導能に基づいた GPCR リガンドスクリーニング法を構築し、精神疾患治療候補薬の検索を試みる。</p>		
研究の成果	<p>ENZO 社の神経伝達物質ライブラリーを用いて、BDNF 遺伝子発現誘導活性を有す薬剤のスクリーニングを行った。10種類のライブラリーに含まれる529種類の化合物について、ルシフェラーゼ活性を指標とした多検体スクリーニングを行った結果、ドーパミン系の化合物ライブラリーにおいてヒット化合物が比較的多く同定された。その多くは、ドーパミン D1 受容体アゴニストであり、これらアゴニストのいくつかについて詳細に解析した結果、これら D1 アゴニストは、NMDA 型グルタミン酸受容体/カルシニューリン経路を介して BDNF 遺伝子発現を活性化させることが明らかとなった。本研究により、ルシフェラーゼ活性を指標とした BDNF 遺伝子発現誘導剤の多検体スクリーニング法が確立した。このスクリーニングにより得られた BDNF 発現誘導剤は、将来的に神経系の疾患により低下した脳機能を改善する効果が期待されるため、今後、更なる解析が必要である。</p>		
研究成果発表状況	<ul style="list-style-type: none"> ・Fukuchi <i>et al.</i>, (2015) The Journal of Neuroscience, 35(14):5606-5624. ・Fukuchi (2015) 第 58 回日本神経化学学会大会(シンポジウムの企画および講演). ・新聞掲載, (上記 The Journal of Neuroscience の研究成果に関する記事)(富山新聞、北日本新聞、北陸中日新聞). ・日本生化学会北陸支部第 19 回支部奨励賞 		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	【物品費】		
	実験動物	68,040 円	妊娠ラット
	試薬類	287,322 円	GPCR リガンド
	培地	63,584 円	神経細胞培養用消耗品
試薬類	281,054 円	遺伝子発現解析用消耗品等	
		合計: 700,000 円	