

公益財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 横田 格 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 800 千円
研究代表者 : 金 俊達	所属 : 学術研究部薬学・和漢系
職位 : 准教授	
研究題目 : モデルマウスを用いた ADHD の発症メカニズムの解明と治療戦略の構築	

研究概要

発達障害の一つである注意欠陥・多動性障害 (ADHD) は、不注意や多動性、衝動性の 3 つの症状がみられる最も代表的な子供の疾患である。また、本疾患が成長期を経ても改善されない場合や、大人になってから発症するケースが増えていることから、年齢や発達に不釣り合いな行動が、学業や社会活動に大きな障害となることが指摘されている。

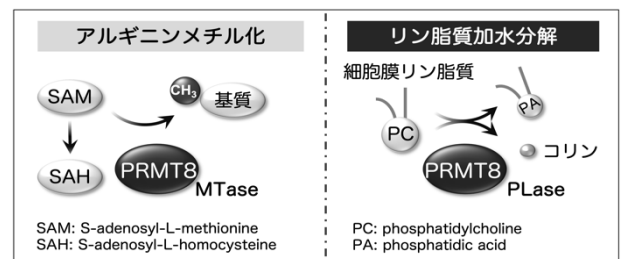


図1. PRMT8のMTaseとPLase活性

現在まで、申請者は脳神経特異的に発現するアルギニンメチル化酵素 PRMT8 (Protein arginine methyltransferase 8) が、メチル化反応を触媒する (MTase) ことに加え、細胞膜リン脂質の分解酵素活性 (PLase) も有することや (図 1)、遺伝子欠損マウス (PRMT8 KO) を用いた個体機能解析から多動を示すことを発見した。さらに、PRMT8 が樹状突起の発達や、神経伝達物質 (アセチルコリン) 代謝を介して運動機能を制御することを明らかにした (**Science Adv.** 2015)。本研究提案は、PRMT8 の遺伝子欠損マウスが示す ADHD 症状が、PRMT8 の機能に起因した脳のリン脂質代謝異常によるものであるかを明らかにし、ADHD モデルマウスの開発に加え、ADHD 発症の原因や治療薬の開発を目指す。

成果要約

上述した背景の下、申請者らは、生体試料を用いたメチルアルギニン定量方法を独自に開発し、この方法を用いて PRMT8 KO マウスから大脳および小脳でのメチルアルギニンの変動解析を行った。その結果、大脳特異的にメチルアルギニンのレベルが低下する結果を見出した (図 2、未発表)。

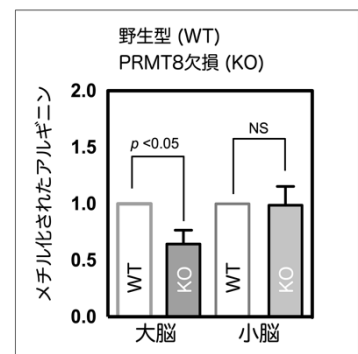


図2. PRMT8欠損とメチルアルギニンの低下

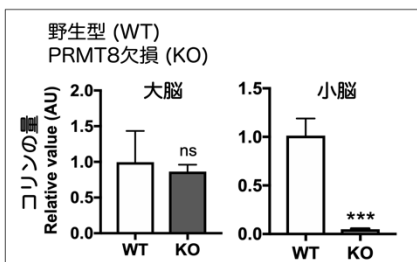


図3. PRMT8欠損とコリンの低下

一方、リン脂質の代謝産物の定量解析からは、

PRMT8 遺伝子の欠損によるリン脂質分解後のコリン (アセチルコリンの前駆体) が小脳で顕著に低下することを明らかにした (図 3、未発表)。現在は、PRMT8 の活性によって制御される神経細胞内の転写や翻訳イベントに着目し、遺伝子発現や翻訳産物を精査することで、MTase と PLase 活性が司る生命情報の

プロファイリングを試みている。今後は、得られた結果を組み合わせることで、分子機序を基盤とする ADHD モデルマウスの提供や発症の原因や治療薬の開発に貢献が期待できる。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>雑誌論文</p> <p>1. PRMT8 の欠損マウスの脳組織を用いた多層オミクス解析結果について学術論文を執筆中である。</p> <p>学会発表</p> <p>1. 森 遥佳, 金 俊達, 石田純治, 深水昭吉. 二重酵素活性を有する PRMT8 の活性変異マウスの作製と機能解析. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.</p>																				
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1113 826 1167">区 分</th> <th data-bbox="831 1113 1129 1167">執行額 (円)</th> <th data-bbox="1134 1113 1458 1167">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 1173 826 1435"> <p>【物品費】</p> <p>核酸 (DNA・RNA) 実験関連試薬 タンパク質発現解析用抗体 培養細胞実験関連試薬 器具類</p> </td> <td data-bbox="831 1173 1129 1435" style="text-align: center;"> <p>800,000 円</p> </td> <td data-bbox="1134 1173 1458 1435"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1442 826 1503"> <p>【旅費】</p> </td> <td data-bbox="831 1442 1129 1503"></td> <td data-bbox="1134 1442 1458 1503"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1509 826 1570"> <p>【謝金】</p> </td> <td data-bbox="831 1509 1129 1570"></td> <td data-bbox="1134 1509 1458 1570"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1576 826 1637"> <p>【その他】</p> </td> <td data-bbox="831 1576 1129 1637"></td> <td data-bbox="1134 1576 1458 1637"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 1644 826 2069" style="text-align: center;"> <p>合計</p> </td> <td data-bbox="831 1644 1129 2069" style="text-align: center;"> <p>800,000 円</p> </td> <td data-bbox="1134 1644 1458 2069"></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	<p>【物品費】</p> <p>核酸 (DNA・RNA) 実験関連試薬 タンパク質発現解析用抗体 培養細胞実験関連試薬 器具類</p>	<p>800,000 円</p>		<p>【旅費】</p>			<p>【謝金】</p>			<p>【その他】</p>			<p>合計</p>	<p>800,000 円</p>			
区 分	執行額 (円)	備 考																			
<p>【物品費】</p> <p>核酸 (DNA・RNA) 実験関連試薬 タンパク質発現解析用抗体 培養細胞実験関連試薬 器具類</p>	<p>800,000 円</p>																				
<p>【旅費】</p>																					
<p>【謝金】</p>																					
<p>【その他】</p>																					
<p>合計</p>	<p>800,000 円</p>																				