

2008年4月7日

精神疾患の発症に関わる G 蛋白共役型受容体 SREB2/GPR85 を発見 —米国科学雑誌「米国科学アカデミー紀要」に発表—

アステラス製薬株式会社（社長：野木森雅郁、以下「アステラス製薬」）は米国国立精神衛生研究所（NIMH）との共同研究において、G 蛋白共役型受容体 SREB2（別名：GPR85）が脳の大きさや行動に影響を及ぼし、統合失調症の疾患感受性に関与することを解明し、現地時間 4 月 7 日付けの米国科学アカデミー紀要（Proceedings of National Academy of Science of the United States of America、通称「PNAS」）に発表しました。

細胞上には G 蛋白共役型受容体（GPCR）と呼ばれる膜蛋白質が存在します。GPCR はホルモンや神経伝達物質などのリガンドと結合することにより、細胞外からの情報を受容し細胞内に伝える重要な役割を担っています。受容体という性質を利用して GPCR を標的とした創薬研究が盛んに行われています。ヒトのゲノム上には 1000 種類以上の GPCR が存在すると言われており、これまで上市された薬剤の半数が GPCR を標的として開発されたものです。従って、新しい GPCR の機能及び疾患との関連性を研究することは、新しい創薬標的の発見につながるものと期待されています。今回、精神疾患との関連性が明らかとなった SREB2 は、GPCR ファミリーに属する新しい GPCR です。

SREB2 はアステラス製薬のゲノム創薬研究から発見された、脊椎動物の進化において進化遺伝学上最も重要と考えられる GPCR です。その後 NIMH との共同研究により、その発現が神経系に限局し、特に可塑性が高い脳領域、例えば記憶学習機能で重要な働きをしている海馬などで発現が高いことを明らかにし、これまでに報告してきました。その後、精神疾患との関連性を明らかにすることを目的に共同研究を継続してきました。

本発表では、SREB2 が脳の大きさ、行動を決定する因子であると同時に、統合失調症の疾患感受性遺伝子であることを報告しました。SREB2 を過剰に発現する遺伝子改変マウスでは、脳重量の低下、脳室の拡大といった脳の形態異常に加え、社会性行動の低下、情報処理機能及び認知機能の低下など精神疾患と関連する行動学的異常が観

察されました。一方、SREB2を持たない遺伝子欠損マウスでは脳重量が増加し、記憶能力が向上することが観察されました。SREB2過剰発現遺伝子改変マウスの表現型と精神疾患との関連性に基づきNIMH保有の統合失調症患者サンプルを用いて遺伝学的な解析を行ったところ、SREB2が統合失調症の疾患感受性遺伝子であり、SREB2の遺伝的多型と統合失調患者の海馬の大きさに相関性があることが判明しました。

今回の研究成果として、SREB2を標的とする薬剤が、従来の薬剤にはない新しい作用機序に基づく、統合失調症や認知症などの精神疾患の画期的な治療薬となる可能性を見出しました。今後のさらなるSREB2の機能、疾患関連性の研究は、創薬研究にインパクトを与えるのみならず、基礎研究の分野でも、これまで知られていなかった重要な神経機能の発見につながるものと期待しています。

アステラス製薬は中枢領域を重点研究領域と位置づけており、同領域において抗精神病剤「セロクエル[®]」や選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)「ルボックス[®]」などを販売しています。今後も画期的な新薬の研究開発に取り組むことで、精神神経疾患治療に貢献することを目指します。

参考資料

●現地時間4月7日付けで米国科学アカデミー紀要誌に掲載される論文のタイトルおよび著者名は以下のとおりです。

The evolutionarily conserved G-protein coupled receptor

Title: SREB2/GPR85 influences brain size,
behavior and vulnerability to schizophrenia

Authors: Mitsuyuki Matsumoto et al

以 上