

生体機能解析学

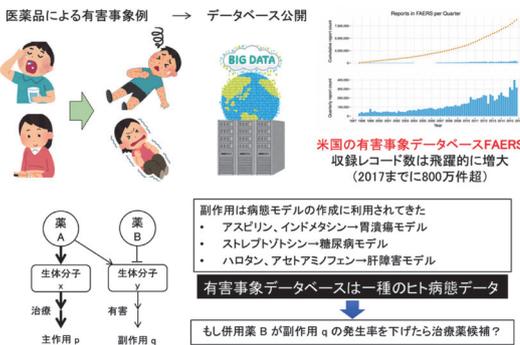
教授：金子 周司 准教授：白川 久志 助教：永安 一樹



研究概要

1) 臨床エビデンスに基づくドラッグリポジショニングと創薬標的の発掘 (金子)

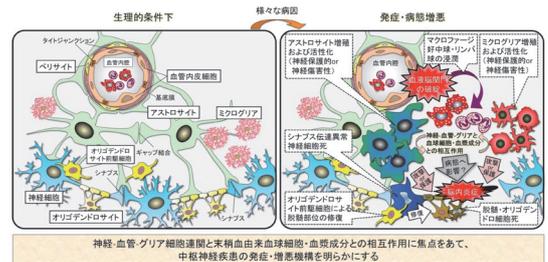
医薬品が起こす有害事象例はデータベース (米国 FAERS) として公開されています。人間で起こる有害事象は薬剤誘発性のヒト疾患モデルと見なすことができます。我々は、FAERS データで疾患と薬物の間にある未知の関係をマイニングするという独自アプローチで、薬物の有害事象を予防する併用薬の探索と、有害事象に類似した発生メカニズムの疾患に対する新しい創薬標的の発見にチャレンジしています。これまでに非定型抗精神病薬クエチアピンにより高血糖が好発することに着目し、FAERS 解析からこの高血糖を抑制する併用薬としてビタミンDを見出しました。マウスを用いて本現象の再現性を確認し、さらにインスリン受容体下流に位置する酵素 PI3K の制御サブユニット PI3KR1 の関与を実証しました。その結果、ビタミンDをクエチアピンの有害事象予防薬として応用する可能性と、インスリン抵抗性に対する新規創薬標的 PI3KR1 の提案に至りました。この手法は FAERS に留まらず、今後利用が可能になるあらゆる臨床エビデンスを活用する薬学として、新しい観点からの創薬を数多く実現します。



2) 中枢神経疾患の発症・増悪機構に関する研究 (白川)

認知症や脳血管疾患をはじめとする中枢神経疾患は、世界的にその患者数が著しく増加しており、また高次脳機能障害に至ることで生活の質が著しく低下することから、病態の解明が強く求められています。我々はこれまで、同疾患を念頭に置き、神経細胞やグリア細胞 (アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイト等) の機能や役割に着目して研究してきました。最近さらには、血液脳関門が破綻した際に末梢血から脳実質に浸潤する血球細胞や血漿成分が病態に及ぼす影響について、細胞から個体レベルでその関与を解析しています (下

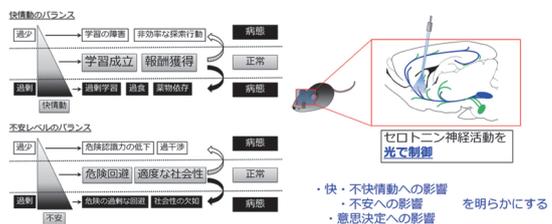
図)。その際、脳内における免疫・炎症応答が及ぼす影響について注目するとともに、様々な物理化学的要素 (pH、浸透圧、温度、酸化ストレスなど) によって開口が制御される Ca^{2+} 透過性カチオンチャネルである TRP (transient receptor potential) ファミリーに焦点をあて、遺伝子改変動物も用いながら中枢神経疾患における役割を明らかにする研究を進めています。



3) 情動・衝動性におけるセロトニンの役割 (永安)

うつ病などの精神疾患は、特に先進国で疾患負荷の大きな割合を占める重大な社会問題です。精神疾患の多くでは、快・不快や不安といった情動機能の障害や、衝動性等の過剰な亢進あるいは過度の減弱が引き起こされていることから、情動や衝動性を適切なレベルに制御することは、生体の恒常性を維持する上で重要であると考えられています。

近年、抗うつ薬・抗不安薬の作用点であるセロトニン神経系が、情動制御のみならず、衝動性や意思決定においても重要な役割を果たしていることが示されています。我々はこれまでに、脳切片培養系等を用いて、依存性薬物や抗うつ薬が、セロトニン神経系にどのような影響を与えるかを明らかにしてきました。現在は、このセロトニン神経機能を光で制御可能なウイルスベクター・動物を用いて、情動・衝動性・意思決定におけるセロトニン神経の役割を解明するべく、研究を進めています (下図)。



主要論文

- Nagashima et al., Prevention of antipsychotic-induced hyperglycaemia by vitamin D: a data mining prediction followed by experimental exploration of the molecular mechanism. **Sci Rep** 6:26375 (2016)
- Miyahara et al., TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion. **J Neurosci** 38:3520 (2018)
- Kinoshita et al., Ketamine-induced prefrontal serotonin release is mediated by cholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus. **Int J Neuropsychopharmacol** 21:305 (2018)