

第5回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
宝田 剛志	医薬保健研究域薬学系・助教		900,000 円
研究課題名	全身性エリテマトーデスに見られる精神障害に対する薬物療法の開発		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性症状の一つである精神障害(CNS ループス)には、現在のところ有効な治療法が開発されていない。この現状を打開すべく、SLE 患者血清中抗体を解析した結果、脳内の興奮性伝達物質であるグルタミン酸の受容体である NMDA 受容体(NMDAR)の活性抑制部位に対する自己抗体が SLE 患者血清中に存在し、NMDAR を過剰に活性化させて神経細胞障害を誘発することを見出した(<i>Arthritis Rheum</i>, 2011)。本研究課題では、上記研究成果を基にして、「①SLE 患者抗 NMDAR 抗体による NMDA 受容体活性化メカニズムを解明」とともに、「②同活性化を抑制する既存の薬剤、化合物を探索」し、Evidence に基づいた CNS ループスに対する新規薬物療法を開発する。我々独自の研究成果を基盤とし、現在の基礎研究結果を速やかに臨床へと Feedback させる点が本研究課題の特色・独創的な点である。</p>		
研究の成果	<p>SLE 患者血清中抗 NMDAR 抗体による受容体活性化評価系の構築</p> <p>HEK293 細胞を使用した NMDAR 人工発現系システム(HEK293/NR1/NR2B)を利用して、「健常者 IgG」、「抗 NMDAR 抗体陰性 IgG」、「抗 NMDAR 抗体陽性 IgG」の、NMDAR に対する影響を、細胞内 Ca²⁺流入量を指標に検討した。その結果、HEK293/NR1/NR2B 細胞における NMDA 処置に伴う細胞内 Ca²⁺流入や、それに引き続くミトコンドリア内 Ca²⁺流入は、「健常者 IgG」や「抗 NMDAR 抗体陰性 IgG」添加群と比較して、「抗 NMDAR 抗体陽性 IgG」添加群において有意に上昇した。</p> <p>上記の研究成果を発展させて、抗体による受容体活性化反応を特異的に抑える化合物を同定することができれば、SLE 患者血清中抗 NMDAR 抗体による NMDAR 活性化メカニズムの解明につながるだけでなく、同化合物をシーズ化合物とした将来的な医薬品開発へと直結する。そこで本研究内容では、NR1/NR2B サブユニットから構成される NMDAR に作用することが知られている既存の薬剤である薬物X(特許申請の関係上具体名の記載を避けました)の効果を検討した。その結果、SLE 患者血清中の抗 NMDAR 抗体による NMDA 受容体活性化反応は、薬物Xの添加により有意に阻害された(IC₅₀, Fluo-3:1.9μM, Rhod-2:497 nM)。この解析結果より、SLE 患者血清中抗 NMDAR 抗体による NMDA 活性化作用が、NR1/NR2B サブユニットから構成される NMDAR に作用することが薬理的に明らかとなっただけでなく、薬物Xが SLE における CNS ループスの薬物療法に適用できる可能性を示すものである。</p>		
研究成果発表状況	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ等について記入〕</p> <p>Takahisa Gono, Takeshi Takarada, Yasuhiro Katsumata, Yasushi Kawaguchi, Yukio Yoneda, Hisashi Yamanaka (2013) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathophysiology and the future of treatment. <i>Int J Clin Rheumatol</i>, 8, 585-595. (doi: 10.2217/ijr.13.48)</p>		
経費の執行状況	区分	執行額(円)	備考
	消耗品費	900,000	試薬、実験動物、実験器具 外