

タイトル	ホスホジエステラーゼに着目した精神疾患の病態解明および治療法開発
名前・役職	黒岩 真帆美
講座・部門	薬理学講座
研究領域	中枢神経系
重点研究分野への該当	メカニズム解明
キーワード	DISC1・ホスホジエステラーゼ
対象疾患	精神疾患(統合失調症やうつ病など)
研究概要 (背景・目的・特徴)	<p>(研究背景)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1)遺伝子の異常は、統合失調症やうつ病等の精神疾患に共通するリスク因子であることがわかってきている。</li> <li>・これまでにDISC1遺伝子改変マウス脳内で、ドーパミンD1 受容体の下流に位置する細胞内cAMP/PKA シグナルを中心とした異常を見いだしている。</li> <li>・現在臨床応用可能なドーパミンD1 受容体アゴニストは存在しないことから、サイクリックAMP (cAMP) 分解酵素であるホスホジエステラーゼ (PDE) に着目。PDE は、細胞内cAMP/PKA シグナル伝達を制御する重要な役割を担っている。</li> </ul> <p>(目的)</p> <p>DISC1 遺伝子の異常と精神疾患との関連性を解明し、またcAMP 分解酵素ホスホジエステラーゼ (PDE) に着目し、新たな精神疾患治療薬の開発基盤となる研究を目的とする。</p>
期待される効果	新規治療薬
概略図	<p>・DISC1遺伝子改変マウス脳内で、ドーパミンD1 受容体の下流に位置する細胞内cAMP/PKA シグナルの異常を見いだしている。</p> <p>・現在臨床応用可能なドーパミンD1 受容体アゴニストは存在しない。</p> <p>・細胞内cAMP/PKA シグナル伝達を制御するPDEの阻害はドーパミンD1 受容体シグナルと類似した細胞内シグナルを発生させることが期待される。</p> <p><b>&lt;本研究&gt;</b></p> <p>① DISC1 遺伝子の精神疾患のリスク因子としての重要性の検討</p> <p>② タンパク質レベル、mRNAレベルでの細胞内シグナル伝達の解析</p> <p>③ 有用性、安全性の高いPDE サブタイプの検討</p> <p>新規治療薬候補物質としてのPDEの有用性を解明</p> <p>新規治療薬の開</p>
関連特許	無
共同研究先	無
技術段階	研究段階      実用化段階
関連する論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. J Neurosci. 2008 Oct 15;28(42):10460-71.</li> <li>・Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D1 receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. Psychopharmacology (Berl). 2012 Feb;219(4):1065-79.</li> </ul>