

精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat8I の可視化・定量化を目指して



大学医学部薬学研究所(薬学)
助教 宇野 恭介

研究分野

Research area

医療系薬学

研究のキーワード 臨床薬学

研究内容

Research content

精神疾患関連遺伝子として我々が世界で初めて同定し、精神疾患や依存症と関連することを数多く報告してきた Shati/Nat8I 遺伝子について、遺伝子工学的に細胞等で全長タンパク質を作成し、ウサギへの免疫による特異性の高い抗体の作成を最終目的とした、外部委託による高純度の Shati/Nat8I タンパク質の精製取得を目指す。

研究のポイント

Research point

我々は精神疾患関連遺伝子 Shati/Nat8I を見出し、特許出願もしている。臨床的にも、統合失調症の患者の血液では、遺伝子の修飾の程度に変化があることも報告している。可視化や定量のために、抗体の作成が必須であり多くの方法を用いて、取り組んできたが、検査薬開発をアピールできるような特異性の高い抗体の作成には、至っておらず、産学連携に踏み出せずにいる。今までは、Shati/Nat8I の部分ペプチドを用いて、失敗を重ねてきたが、遺伝子工学的に Shati/Nat8I 全長タンパク質を作成し、それを抗原として抗体を得ることにチャレンジしたい。成功すれば、臨床でのニーズが高い精神疾患や薬物依存症患者の初期症状や治療程度を測定できる診断薬の開発に踏み出すことが可能となり、産学連携を進めることができる。

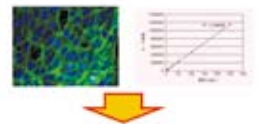
産学連携への取組、期待

我々は、Shati/Nat8I の測定系を確立し、精神疾患診断キットとして特許出願をしている【「精神障害の診断方法および診断薬キット」(特願 2010-131881)、「精神障害の検査方法および検査キット」(特願 2013-29643)・(PCT-TU21-8551400342321)、「危険ドラッグの検出用細胞および検出方法」(特願 2015-030116)】。特許出願をもとに今までも、いくつかの医療機器メーカーから共同開発の申し出をいただいているが、抗体の制度の悪さから、製品化を目指すためのハードルとなっている。これまでも、本学工学部の磯部・黒澤両教授との共同研究により、Shati/Nat8I の部分ペプチドを用いて試みてきたが、失敗を重ねてきた。遺伝子工学的に Shati/Nat8I 全長タンパク質を作成し、それを抗原として抗体を得ることにチャレンジしたい。成功すれば、臨床でのニーズが高い精神疾患や薬物依存症患者の初期症状や治療程度を測定できる診断薬の開発に踏み出すことが可能となる。

研究 REPORT

アルツハイマー・パーキンソン病などの神経変性疾患および統合失調症やうつ病など精神疾患は遺伝的要素と患者の環境因子によって疾患の発症リスクが変化すると二段階仮説に注目が寄せられ、多くのグループが研究を行っている。我々は、寛解剤であるメタンフェタミンをマウスに連続投与することによって側坐核 mRNA 発現量が増加する。Shati と名付けた新規タンパク質について研究を進めている (1)、(2) (3)。Shati は N-アセチル転移酵素であり、アスバラギン酸から N-アセチルアスバラギン酸 (NAA) を生合成する (4)、さらに、NAA はグルタミン酸と結合することによって N-アセチルアスバラギン酸-グルタミン酸 (NAAG) となり、この NAAG は、グルーブ II 代謝型グルタミン酸受容体のひとつ mGluR3 を活性化させて神経伝達物質として働く (5)。

我々は、Shati/Nat8I の測定系を確立し、精神疾患診断キットとして特許出願をしている【「精神障害の診断方法および診断薬キット」(特願 2010-131881)、「精神障害の検査方法および検査キット」(特願 2013-29643)・(PCT-TU21-8551400342321)、「危険ドラッグの検出用細胞および検出方法」(特願 2015-030116)】。特許出願をもとに今までも、いくつかの医療機器メーカーから共同開発の申し出をいただいているが、抗体の制度の悪さから、製品化を目指すためのハードルとなっている。これまでも、部分ペプチドを用いた抗体の作成を試みてきたが、数度失敗に終わっている。1 度目は N 末端あるいは C 末端のペプチドを用いてウサギへの免疫を行なったが、陽性抗体は作成できなかった。次に N 末端と C 末端のペプチドを混合することにより免疫を行ったところ、過剰発現に対して陽性の抗体の作成には成功したが、内生性 Shati タンパク質の検出や、ノックアウト動物に対しての特異性が認められなかった。さらには、本学工学部の磯部正浩・黒澤幸尚両教授との共同研究により、Shati/Nat8I の部分ペプチドを用いたモノクローナル抗体の作成を試みてきたが、失敗を重ねてきた。遺伝子工学的に Shati/Nat8I 全長タンパク質を作成し、それを抗原として抗体を得ることにチャレンジした。これまでに、プラスミドを宿主に導入してタンパク質を作成したが、純度の高いタンパク質を得ることに至らなかった。これには Shati タンパク質の特異性が影響しているものと考えられる。成功すれば、臨床でのニーズが高い精神疾患や薬物依存症患者の初期症状や治療程度を測定できる診断薬の開発に踏み出すことが可能となる。



医療機器メーカーとの共同研究やライセンスを行い、精神疾患や依存症の診断手段として我が国の保健・医療へ貢献する

- [1].Uno K, Kikuchi Y, et al. Decreased DNA Methylation in the Shati/Nat8I Promoter in Both Patients with Schizophrenia and a Methamphetamine-Induced Murine Model of Schizophrenia-Like Phenotype. PLoS One. 2016 Jun 27;11(6):e0157959.
- [2].Uno K, Miyazaki T, et al. Methamphetamine induces Shati/Nat8I expression in the mouse nucleus accumbens via OREB- and dopamine D1 receptor-dependent mechanism. PLoS One. 2017 Mar 20;12(3):e0174196
- [3].Miyamoto Y, Ishikawa Y, Uno K, et al. Overexpression of Shati/Nat8I, an N-acetyltransferase, in the nucleus accumbens attenuates the response to methamphetamine via activation of group II mGluRs in mice. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Aug 17(8):1283-94.
- [4].Ariyanur PS, Moffett JR, et al. Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8I is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. Brain Res. 2010 Jun 4;1335:1-13
- [5].Neale JH, Olszewski RT, et al. Advances in understanding the peptide neurotransmitter NAAG and appearance of a new member of the NAA/G neuropeptide family. J Neurochem. 2011 Aug 11;118(4):490-8.