

平成11年度
厚生科学研究費補助金
(脳科学研究事業)

新しい薬理的および生物学的
ツールを利用した
グルタミン酸受容体コ・アゴニスト
療法の開発に関する研究

研 究 報 告 書

主任研究者 和田 圭司

平成11年度
厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

新しい薬理的および生物学的ツール
を利用したグルタミン酸受容体コ・アゴ
ニスト療法の開発に関する研究
(H10-脳-022)

研 究 報 告 書

主任研究者 和田 圭司

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

総括研究報告書

新しい薬理学的および生物学的ツールを利用した
グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究

主任研究者 和田 圭司 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部長

グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法を確立するため AMPA 型グルタミン酸受容体のコ・アゴニストである PEPA の行動薬理的、分子薬理的解析を行うとともに、NMDA 受容体の内在性コ・アゴニストの一つである D セリンの代謝と生理機能を昨年引き続き解析し D セリントランスポーター遺伝子などの遺伝子クローニングを試みた。その結果 PEPA に関して、ラット中大脳動脈閉塞慢性モデルにおける学習障害が PEPA の投与により改善することを水迷路試験で見出し、また AMPA 受容体に由来する EPSC（興奮性シナプス後電流）が PEPA 投与により増強することを脳スライスを用いた電気生理学的解析から見出した。また、昨年度見出した成果に基づいて D サイクロセリンの臨床研究に向けた基盤整備を行うとともに、グルタミン酸トランスポーター電位の測定法開発に我々の作製した GLT-1 欠損マウスが有用であることを示した。

分担研究者 関口正幸 国立精神・神経センター
神経研究所・
疾病研究第四部室長
西川 徹 同・疾病研究第三部部长

働く薬物は、神経伝達物質結合部位に直接作用する薬剤と違い、投与量等で薬効を容易にコントロールでき、毒性の出現を低く押さえることができる。グルタミン酸が神経変性疾患等の有害因子であることを考慮すればグルタミン酸受容体のコ・アゴニストシステムに作用する薬剤を開発することは神経疾患治療の上で極めて理想的かつ有意義なことである。

A. 研究目的

我々の最終到達目標は有効な治療薬のない難治性の神経疾患においてグルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法という新しい療法を臨床的に確立することである。その達成にむけて PEPA（4-[2-(Phenylsulfonylamino)ethyl-thio]-2,6-difluorophenoxyacetamide）、D-セリン、グルタミン酸輸送蛋白欠損マウス、アルファアミノピメリン酸という申請者らの独自性が高い薬理的・生物学的ツールを導入する。コ・アゴニストとは神経伝達物質受容体において神経伝達物質-受容体の相互作用を修飾し受容体活性を最大限にまで引き出す物質のことである。コ・アゴニストシステムに

今年度は AMPA 型受容体の理想的なコ・アゴニストである PEPA の薬理作用を個体レベルならびに脳スライスレベルで解析するとともに昨年度の D サイクロセリンに関する成果を臨床応用するために必要な基盤整備を行った。また D セリンの分子動態に関する新規遺伝子のクローニングを昨年引き続き行うとともにグルタミン酸トランスポーター GLT-1 の有用性をさらに検討した。

B. 研究方法

(1) PEPA システムに関して

1) 個体レベルでの解析

左中大脳動脈本幹を嗅索の近位部側外側で電気凝固し慢性閉塞モデルを作製した。PEPA は手術翌日より1日1回10日間連続尾静脈投与した。水迷路試験は術後6日目から開始した。試験は1日1セッション(3試行)を連続4日間行った。スタート位置は毎試行変更しゴールの位置は全てのセッションで固定した。受動回避反応試験は術後9日目に獲得試行を行い翌10日目に記憶の評価を行った。検査群は sham ope 群、基剤投与群、アニラセタム投与群(3 mg/kg)、PEPA 投与群(1, 3, 10 mg/kg)で各群10匹を使用した。

2) 脳スライスレベルでの解析

ラット海馬歯状回部分を含むスライス標本を常法に従って調製し、歯状回顆粒細胞にパッチピペットを当て貫通枝を刺激することで貫通枝海馬/歯状回顆粒細胞シナプスの EPSC を電気生理学的(パッチクランプ法)に測定した。PEPA は顆粒細胞に微小ピペットで投与した。

(2) D-セリンシステムについて

1) D-セリントランスポーター

昨年度同様ラット脳 mRNA をアフリカツメガエル卵に注入し数日の培養後、3H-D セリンと1時間インキュベーションした後の卵内3H-D セリンを測定した。

2) 内在性 D-セリンの代謝・機能にかかわる未知分子の検索

昨年度同様 D-セリンの代謝や機能に関連する未知分子を検索する方法のひとつとして、RAP-PCR (RNA arbitrarily primed PCR) を用い、D-または L-セリンのを全身的に投与した生後8日令のラットの脳内で発現が変化する遺伝子転写産物を解析した。

(3) グルタミン酸トランスポーター電位の測定は電位感受性色素を用いて行った。

(4) 倫理的配慮

動物使用に当たっては国立精神・神経センター神経研究所動物実験倫理問題検討委員会の承認を受けるとともに国の法律・指針を守り動物が受ける苦痛を最小限に留めた。

C. 研究結果

(1) PEPA システムに関して

1) 水迷路試験では目標到達距離、目標到達時間ともに用量依存的に PEPA 投与群で測定値が基剤投与群に比べ改善した。3 mg/kg の比較ではアニラセタム投与群よりも PEPA 投与群の方が測定値が低い傾向にあった。

2) 受動回避反応試験ではアニラセタム投与群では有意な学習改善作用が認められたが PEPA 投与群の測定値はいずれの投与量においても基剤投与群との間に著明な差を認めなかった。

3) PEPA を顆粒細胞に直接投与した場合 AMPA 受容体電流を増強させた。しかし NMDA 受容体電流には影響を与えなかった。さらに貫通枝刺激による貫通枝海馬/歯状回顆粒細胞シナプスの EPSC に与える影響を検討したところ AMPA 受容体を介した EPSC を増大させることが判明した。

(2) D-セリンシステムに関して

1) mRNA の分画化により D-セリントランスポーター遺伝子のクローニングの試みを継続したが単離・同定には至らなかった。

2) D-セリンに対して立体特異的(L体には反応しない)またはD・L体双方に反応する新規遺伝子の解析を行ったが特異的にももの同定には至らなかった。

3) Dサイクロセリンの適応外使用に関しては国立精神・神経センター倫理委員会の承認を受け同センター武蔵病院で臨床研究が開始された。

(3) グルタミン酸トランスポーターに関して

電位感受性色素を用いてトランスポーター電位を測定した場合野生型マウスに比べグリア型グルタミン酸トランスポーター-GLT-1 欠損マウス

では当該電位が欠落していることを確認した。

D. 考察

昨年度までの解析から PEPA は AMPA 受容体活性の増強に関してはアニラセタムと類似の作用 (例えば flip 体よりも flop 体をより増強するなど) を有するがその程度ならびに AMPA 受容体に対する親和性はアニラセタムよりも優れていることを見出している。アニラセタムが既に脳血管障害後の精神症状改善剤として臨床使用されていることを勘案すれば PEPA にもアニラセタムと同等かそれ以上の作用のあることが期待される。実際今回の水迷路試験における結果は我々の予測が正しかったことを示している。興味深いことに受動回避反応試験では PEPA に効果を認めなかった。受動回避反応は水迷路試験に比べ扁桃体を中心とする情動反応の影響が大きいとされている。従って PEPA の薬理効果はアニラセタムに比べより学習記憶に特異性が高い可能性も考えられる。この点において、脳スライスレベルでの解析結果は興味深い。昨年度までの結果から PEPA には AMPA 受容体の脱感作を抑制する作用のあることが判明している。今回の脳スライスレベルにおける PEPA 投与時の EPSC の増大は AMPA 受容体を介したものに見出され NMDA 受容体を介したものには見出されないことから脳スライスレベルで認めた EPSC の増大もやはり PEPA による脱感作の抑制によるものであると考えられる。

D セリントランスポーターの機能を修飾する物質は、細胞外液中 D セリンのシグナルを増強することが考えられ運動失調治療薬として応用できる可能性がある。未だ遺伝子の同定には至っていないが今後も継続して発現クローニングを試みる予定である。また RAP PCR 法を用いた研究でも特定の遺伝子の同定には至っていないが引き続き D セリンの代謝あるいは生理機能に関与する遺伝子群が見いだす努力を行う予定である。

D サイクロセリンのヒトにおける有効性については今後の臨床研究の蓄積を待ちたい。

また GLT-1 欠損マウスであるが同マウスにおいてグルタミン酸トランスポーター電位の消失をみられたことからグリア型グルタミン酸トランスポーター GLT-1 が脳の主要なグルタミン酸取り込み分子であることが再確認された。

E. 結論

PEPA が中大脳動脈慢性閉塞モデルにおいて学習障害を改善させるのに有効であることを見出した。また、D サイクロセリンの臨床研究に向けた基盤整備を完了した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima, S., Nakamura, T., Nishida, T., Nakamura, K., Ooashi, N., Ito, E., Watase, K., Tanaka, K., Wada, K., Kudo, Y. and Miyakawa, H. Optical detection of synaptically induced glutamate transport in hippocampal slices. *J. Neurosci.*, 19, 2580-2588, 1999
- 2) Sekiguchi, M., Mayer, M.L. and Wada, K. The third line of positive allosteric modulators for AMPA receptors. In Slow synaptic responses and modulation (Eds. K. Kuba, H. Higashida, D.A. Brown and T. Yoshioka), Springer, Tokyo, pp 420-424, 1999.
- 2) Nakagawa, T., Iino, M., Sekiguchi, M., Wada, K and Ozawa, S., Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells. *Neurosci. Res.*, 35, 217-223, 1999

2. 学会発表

- 1) 和田圭司, 西川 徹, 関口正幸: グルタミン酸トランスポーターおよび受容体: 機能異常と病態・創薬、第42回日本神経化学学会大会公

開シンポジウム「信号情報化分子-チャンネル・トランスポーターの生理と病態」, 広島, 9. 16, 1999

- 2) 山本直樹, 海野麻未, 平岡秀一, 土田英人, 西川 徹: フェンサイクリジン動物モデル研究から、第42回日本神経化学会大会シンポジウム「精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ」, 広島, 9. 16, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

新しい薬理学的および生物学的ツールを利用した
グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究

分担研究者 和田 圭司 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部長

ラット中大脳動脈閉塞慢性モデルを用いて PEPA の記憶学習障害改善作用の有無をモリス水迷路試験、受動回避反応試験により検討した。その結果、モリス水迷路試験において PEPA を投与されたラットは対照ラットに比べて学習障害が改善した。受動回避反応試験ではアニラセタム投与ラットは対照ラットに比べて学習障害が改善したが PEPA 投与ラットと対照ラット間では差を認めなかった。また昨年度の成果に基づき D サイクロセリンの運動失調症改善作用を検討する臨床試験の実施に向け基盤整備を行うとともに、グルタミン酸トランスポーター電位の測定法開発に我々の作製した GLT-1 欠損マウスが有用であることを示した。

A. 研究目的

グルタミン酸は主要な神経伝達物質であるが、他方、神経細胞死を引き起こす毒性を合わせ持ち、神経変性疾患等ではその発症、進行に関与する有害な因子になる。グルタミン酸の細胞毒性はグルタミン酸受容体を介して誘発されるためグルタミン酸受容体に作用する薬物は神経疾患等の治療薬になる可能性が極めて高い。特に伝達物質-受容体の相互作用を修飾し受容体活性を最大限に引き出す物質、つまりコ・アゴニストは従来の薬物では望めなかった低毒性で選択的な治療を可能にする。これまでに AMPA 型グルタミン酸受容体の理想的なコ・アゴニストである PEPA (4-[2-(phenyl-sulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxy acetamide) を発見し、NMDA (N-methyl-D-aspartate) 型グルタミン酸受容体の内在性のコ・アゴニストである D セリンに運動失調症改善作用のあることを動物レベルで見い出した。また、グルタミン酸興奮毒性の個体モデルとしてグルタミン酸トランスポーター GLT-1 欠損マウスを作製した。本年度は PEPA に類似した作用を持つ

アニラセタムが既に脳血管障害後の精神症状改善剤として臨床応用されている点を踏まえ PEPA の学習障害改善作用の有無を個体レベルで検討することにした。

B. 研究方法

左中大脳動脈本幹を嗅索の近位部側外側で電気凝固し慢性閉塞モデルを作製した。PEPA は手術翌日より 1 日 1 回 10 日間連続尾静脈投与した。水迷路試験は術後 6 日目から開始した。試験は 1 日 1 セッション (3 試行) を連続 4 日間行った。スタート位置は毎試行変更しゴールの位置は全てのセッションで固定した。受動回避反応試験は術後 9 日目に獲得試行を行い翌 10 日目に記憶の評価を行った。検査群は sham ope 群、基剤投与群、アニラセタム投与群 (3 mg/kg)、PEPA 投与群 (1, 3, 10 mg/kg) で各群 10 匹を使用した。グルタミン酸トランスポーター電位の測定は電位感受性色素を用いて行った。

動物使用に当たっては国立精神・神経センター神経研究所動物実験倫理問題検討委員会の承認

を受けるとともに国の法律・指針を守り動物が受ける苦痛を最小限に留めた。

C. 研究結果

(1) 水迷路試験では目標到達距離、目標到達時間ともに用量依存的に PEPA 投与群で測定値が基剤投与群に比べ改善した。3 mg/kg の比較ではアニラセタム投与群よりも PEPA 投与群の方が測定値が低い傾向にあった。

(2) 受動回避反応試験ではアニラセタム投与群では有意な学習改善作用が認められたが PEPA 投与群の測定値はいずれの投与量においても基剤投与群との間に著明な差を認めなかった

(3) D サイクロセリンの適応外使用に関しては国立精神・神経センター倫理委員会の承認を受け同センター武蔵病院で臨床研究が開始された。

(4) 電位感受性色素を用いてトランスポーター電位を測定した場合野生型マウスに比べグリア型グルタミン酸トランスポーターGLT-1 欠損マウスでは当該電位が欠落していることを確認した。

D. 考察

昨年度までの解析から PEPA は AMPA 受容体活性の増強に関してはアニラセタムと類似の作用 (例えば flip 体よりも flop 体をより増強するなど) を有するがその程度ならびに AMPA 受容体に対する親和性はアニラセタムよりも優れていることを見出している。アニラセタムが既に脳血管障害後の精神症状改善剤として臨床使用されていることを勘案すれば PEPA にもアニラセタムと同等かそれ以上の作用のあることが期待される。実際今回の水迷路試験における結果は我々の予測が正しかったことを示している。興味深いことに受動回避反応試験では PEPA に効果認めなかった。受動回避反応は水迷路試験に比べ扁桃体を中心とする情動反応の影響が大きいとされている。従って PEPA の薬理効果はアニラセタムに比べより学習記憶に特異性が高い可能性も

考えられる。今後さらに高次脳機能修復における PEPA の薬理効果について詳しく検討していくことが重要であろう。

なお D サイクロセリンの臨床研究であるがヒトにおける有効性については今後の検査データの蓄積を待ちたい。また GLT-1 欠損マウスでグルタミン酸トランスポーター電位の消失をみたことから GLT-1 が脳の主要なグルタミン酸取り込み分子であることが確認された。

E. 結論

PEPA が中大脳動脈慢性閉塞モデルにおいて学習障害を改善させるのに有効であることを見出した。また、D サイクロセリンの臨床研究に向けた基盤整備を完了した。

F. 研究発表

1. 発表論文

- 1) Kojima, S., Nakamura, T., Nidaira, T., Nakamura, K., Ooashi, N., Ito, E., Watase, K., Tanaka, K., Wada, K., Kudo, Y. and Miyakawa, H. Optical detection of synaptically induced glutamate transport in hippocampal slices. *J. Neurosci.*, 19, 2580-2588, 1999
- 2) Sekiguchi, M., Mayer, M.L. and Wada, K. The third line of positive allosteric modulators for AMPA receptors. In *Slow synaptic responses and modulation* (Eds. K. Kuba, H. Higashida, D.A. Brown and T. Yoshioka), Springer, Tokyo, pp 420-424, 1999.
- 2) Nakagawa, T., Iino, M., Sekiguchi, M., Wada, K and Ozawa, S., Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells. *Neurosci. Res.*, 35, 217-223, 1999

2. 学会発表

和田圭司, 西川 徹, 関口正幸: グルタミン酸トランスポーターおよび受容体: 機能異常と病態・

創薬、第42回日本神経化学会大会公開シンポジウム「信号情報化分子-チャンネル・トランスポーターの生理と病態」、広島, 9. 16, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

新しい薬理学的および生物学的ツールを利用した
グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究

分担研究者 関口正幸 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部室長

グルタミン酸受容体は高次脳機能の発現に極めて重要な分子である。グルタミン酸受容体の主要なサブタイプのひとつ AMPA 受容体の活性を強く増強する物質、PEPA、を見出し、昨年、一昨年に引き続き解析を行った。その結果 PEPA は AMPA 受容体に由来する EPSC（興奮性シナプス後電流）を脳スライスレベルで増強させ得ることを電気生理学的解析から見出した。

A. 研究目的

グルタミン酸受容体は脳機能の発現に重要な神経伝達物質であるグルタミン酸に対する受容体である。グルタミン酸受容体のうち AMPA 受容体は興奮性シナプス伝達を仲介する。AMPA 受容体上のアロステリック部位と同部位に作用する薬物は、精神神経疾患の治療、記憶学習や精神神経機能発現のメカニズム解明のために有用であると推測されている。しかし、AMPA 受容体上のアロステリック修飾部位とこれに作用する薬物についての研究はまだ未成熟であり情報に乏しい。我々は、AMPA 受容体の新たなアロステリック修飾薬、PEPA、を開発したが、今年度はその分子薬理学的特性を脳スライスレベルで検討した。

B. 研究方法

ラット海馬歯状回部分を含むスライス標本を常法に従って調製し、歯状回顆粒細胞にパッチピペットを当て貫通枝を刺激することで貫通枝海馬／歯状回顆粒細胞シナプスの EPSC を電気生理学的（パッチクランプ法）に測定した。PEPA は顆粒細胞に微小ピペットで投与した。

動物使用に当たっては国立精神・神経センター

神経研究所動物実験倫理問題検討委員会の承認を受けるとともに国の法律・指針を守り動物が受ける苦痛を最小限に留めた。

C. 研究結果と考察

PEPA を顆粒細胞に直接投与した場合 AMPA 受容体電流を増強させた。しかし NMDA 受容体電流には影響を与えなかった。さらに貫通枝刺激による貫通枝海馬／歯状回顆粒細胞シナプスの EPSC に与える影響を検討したところ AMPA 受容体を介した EPSC を増大させることが判明した。

昨年度までの結果から PEPA には AMPA 受容体の脱感作を抑制する作用のあることが判明している。今回の脳スライスレベルにおける PEPA 投与時の EPSC の増大は AMPA 受容体を介したのみに見出され NMDA 受容体を介したのものには見出されないことから脳スライスレベルで認められた EPSC の増大もやはり PEPA による脱感作の抑制によるものであると考えられる。

D. 結論

PEPA が歯状回シナプスで EPSC を増大させ得ることを脳スライスを用いた電気生理学的実験

で見出した。

E. 研究発表

1. 発表論文

1) Sekiguchi, M., Mayer, M.L. and Wada, K. The third line of positive allosteric modulators for AMPA receptors. In Slow synaptic responses and modulation (Eds. K. Kuba, H. Higashida, D.A. Brown and T. Yoshioka), Springer, Tokyo, pp 420-424, 1999.

2) Nakagawa, T., Iino, M., Sekiguchi, M., Wada, K and Ozawa, S., Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells. *Neurosci. Res.*, 35, 217-223, 1999

2. 学会発表

和田圭司, 西川 徹, 関口正幸: グルタミン酸トランスporterおよび受容体:機能異常と病態・創薬、第42回日本神経化学学会大会公開シンポジウム「信号情報化分子-チャンネル・トランスporterの生理と病態」、広島, 9. 16, 1999

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）

分担研究報告書

新しい薬理学的および生物学的ツールを利用した
グルタミン酸受容体コ・アゴニスト療法の開発に関する研究

分担研究者 西川 徹 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第三部長

神経疾患の病態の理解や治療法開発に応用するため、NMDA 受容体の内在性コ・アゴニストの一つである Dセリンの代謝と生理機能を昨年引き続き解析し Dセリントランスポーター遺伝子などの遺伝子クローニングを試みた。また D サイクロセリンの運動失調症改善作用を検討する臨床試験の実施に向け基盤整備を行った。

A. 研究目的

NMDA 型受容体のコ・アゴニストの一つである Dセリンは内在性因子として神経回路機能の制御に独自のシステムを構築している可能性が高まってきている。Dセリンの合成・分解経路や生理機能についてはまだその全容が明らかではないが、Dセリンのエステル誘導体や類似体の D サイクロセリンが小脳変性モデルマウスにおける運動失調症を改善する作用を有することから、Dセリンの代謝および生理的機能の解明により、運動失調症をはじめとする各種の神経疾患の病態の理解や治療薬の開発が大きく進展する可能性が出てきた。そこで本研究では、Dセリンの代謝や生理機能に関係する分子を単離・同定するための生化学・薬理学的研究および遺伝子クローニングを行う。また D サイクロセリンは既に抗結核薬として臨床使用されていることを踏まえいわゆる適用外使用により脊髄小脳変性症症例で D サイクロセリンを使用しその効果を判定する臨床研究の準備を行う。

B. 研究方法

(1) Dセリントランスポーター

昨年度同様ラット脳 mRNA をアフリカツメガエル卵に注入し数日の培養後、3H-D セリンと 1

時間インキュベーションした後の卵内 3H-D セリンを測定した。

(2) 内在性 Dセリンの代謝・機能にかかわる未知分子の検索

昨年度同様 D-セリンの代謝や機能に関連する未知分子を検索する方法のひとつとして、RAP-PCR (RNA arbitrarily primed PCR) を用い、D-または L-セリンのを全身的に投与した生後 8 日令のラットの脳内で発現が変化する遺伝子転写産物を解析した。

(倫理的配慮)

動物使用に当たっては国立精神・神経センター神経研究所動物実験倫理問題検討委員会の承認を受けるとともに国の法律・指針を守り動物が受ける苦痛を最小限に留めた。

C. 研究結果

(1) Dセリントランスポーター

mRNA の分画化によりトランスポーター遺伝子のクローニングの試みを継続したが単離・同定には至らなかった。

(2) 内在性 Dセリンの代謝・機能にかかわる未知分子の検索

Dセリンに対して立体特異的 (L 体には反応しない) または D・L 体双方に反応する新規遺伝子

の解析を行ったが特異的にものの同定には至らなかった。

(3) Dサイクロセリンの適応外使用に関しては国立精神・神経センター倫理委員会の承認を受け同センター武蔵病院で臨床研究が開始された。

D. 考察

Dセリントランスポーターの機能を修飾する物質は、細胞外液中Dセリンのシグナルを増強することが考えられ運動失調治療薬として応用できる可能性がある。未だ遺伝子の同定には至っていないが今後も継続して発現クローニングを試みる予定である。またRAP PCR法を用いた研究でも特定の遺伝子の同定には至っていないが引き続きDセリンの代謝あるいは生理機能に関与する遺伝子群が見いだす努力を行う予定である。Dサイクロセリンのヒトにおける有効性については今後の臨床研究の蓄積を待ちたい。

E. 結論

Dセリントランスポーター遺伝子やDセリンの代謝・機能に関与する遺伝子のクローニングの可能性を示し、現在その作業を進めている。Dサイクロセリンの臨床研究に向けた基盤整備を完了した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 山本直樹, 海野麻未, 平岡秀一, 土田英人, 西川 徹: フェンサイクリジン動物モデル研究から、第42回日本神経化学学会大会シンポジウム「精神分裂病の神経化学的病態に関する新しいアプローチ」, 広島, 9. 16, 1999

2) 和田圭司, 西川 徹, 関口正幸: グルタミン酸トランスポーターおよび受容体: 機能異常と病態・創薬、第42回日本神経化学学会大会公開シン

ポジウム「信号情報化分子-チャンネル・トランスポーターの生理と病態」, 広島, 9. 16, 1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし