



TOHOKU  
UNIVERSITY

平成28年12月13日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

## 統合失調症における標的分子の新しい生理機能を発見 -細胞内ドパミン D2 受容体は新たな創薬標的になる-

### 【概要】

東北大学大学院薬学研究科の福永浩司教授、岐阜薬科大学の塩田倫史准教授らの研究グループは統合失調症治療の標的分子として知られるドパミン D2 受容体の新しい生理機能を発見しました。

ドパミンは感情・意欲・運動・学習などに関わる重要な脳の伝達物質です。ドパミンが結合するドパミン受容体の中で、ドパミン D2 受容体は統合失調症、注意欠陥多動性障害 (ADHD) やパーキンソン病などの様々な精神疾患に対する治療薬の標的になっています。しかし、ドパミン D2 受容体と精神・運動との関わりは不明でした。

本研究では、ドパミン D2 受容体の新しい細胞内活性化メカニズムを見出し、そのメカニズムが抗精神病薬による精神安定作用と運動機能制御に関与することを証明しました。

ドパミン D2 受容体には D2L 受容体と D2S 受容体の 2 種類の構造の異なる受容体が存在します。本研究では、D2L 受容体が細胞膜表面だけでなく、細胞内小器官 (初期エンドソームとゴルジ装置) にも局在し、細胞内 D2L 受容体の活性化により抗精神病薬による精神安定作用と運動機能制御作用を増大することを明らかにしました。

本成果は 2016 年 12 月 6 日 (日本時間 7 日) に *Molecular Psychiatry* 誌 (電子版) に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費助成事業及び日本医療研究開発機構 AMED の支援を受けて行われました。

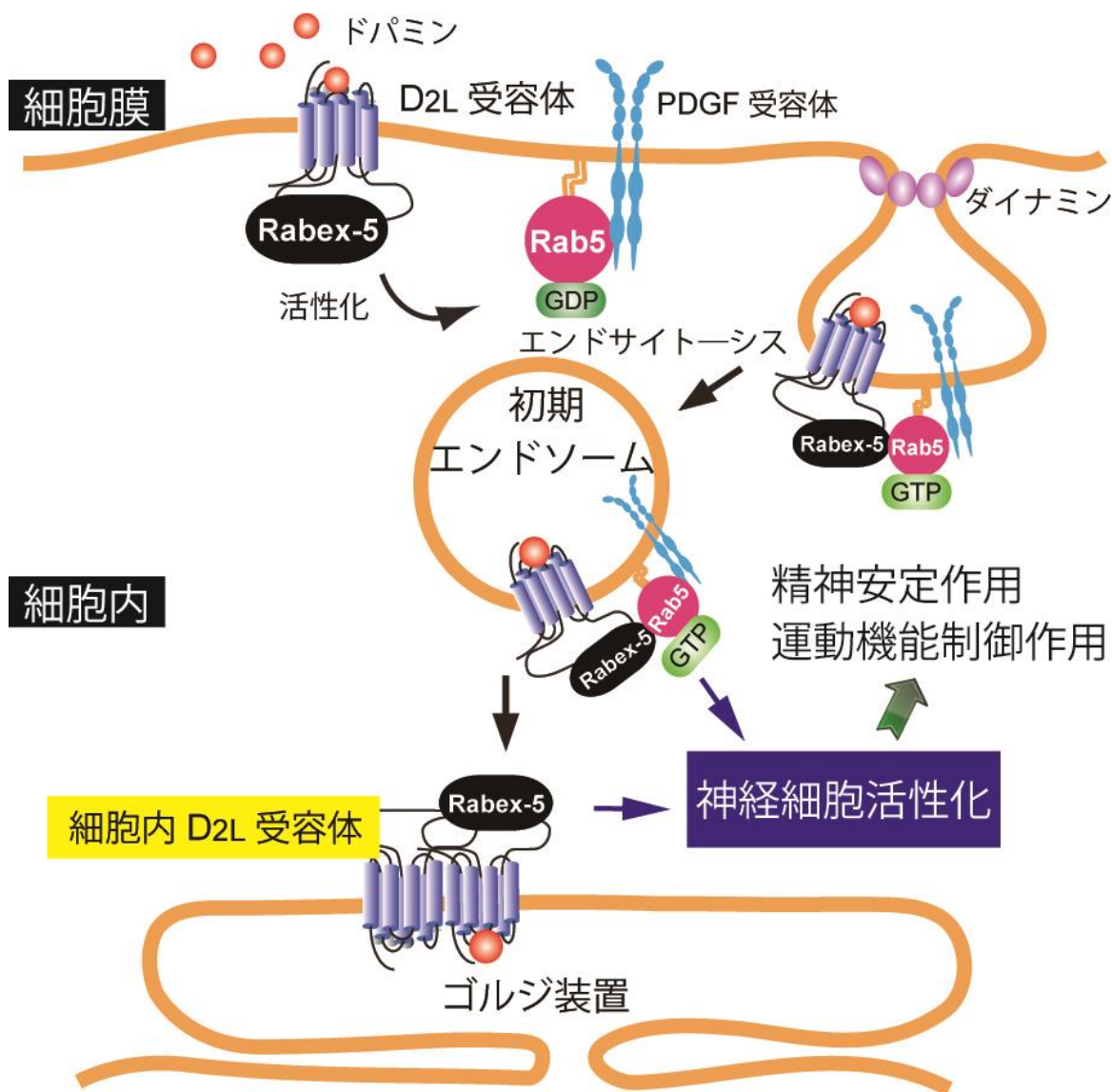
### 【研究内容】

ドパミンが細胞膜 D2L 受容体に作用すると、D2L 受容体と Rabex-5、Rab5 及び細胞の成長に関与する PDGF 受容体が初期エンドソームに集積します。D2L/ PDGF 受容体

複合体はダイナミンタンパク質を介して細胞内に取り込まれ、初期エンドソームあるいはゴルジ装置に局在します。、その結果、神経活動を高め、運動機能を制御します。本研究成果は細胞内 D2L 受容体の生理機能を実証した初めての成果であり、細胞内 D2L 受容体が新しい錐体外路機能調節薬及び精神疾患治療薬の新しい創薬標的であることを示しました。

### 【今後の期待】

細胞内 D2L 受容体と PDGF 受容体の協同による活性化機構は、運動機能だけでなく精神機能にも深く関与すると考えられます。実際に精神異常の見られる動物では、細胞内 D2L 受容体を活性化することで、精神疾患治療薬に対する感受性が増大します。本発見により細胞内 D2L 受容体活性化作用を目指した精神疾患の新規治療薬の開発が期待できます。



【論文題目】

Endocytosis following dopamine D<sub>2</sub> receptor activation is critical for neuronal activity and dendritic spine formation via Rabex-5/PDGFR $\beta$  signaling in striatopallidal medium spiny neurons.

Authors: Norifumi Shioda, Yasushi Yabuki, Yanyan Wang, Motokazu Uchigashima, Takatoshi Hikida, Toshikuni Sasaoka, Hisashi Mori, Masahiko Watanabe, Masakiyo Sasahara and Kohji Fukunaga

研究成果は米国の科学雑誌「Molecular Psychiatry」（12月6日）に掲載されました。

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科

担当 福永浩司

電話：022-795-6836

E-mail：kfukunaga@m.tohoku.ac.jp

岐阜薬科大学 生体機能解析学大講座

分子生物学研究室

担当 塩田倫史

電話：058-230-8100（内 3656）

E-mail: shioda@gifu-pu.ac.jp