

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	空間記憶におけるニューロメジンU受容体の役割 ー空間記憶とニューロメジンU受容体ー
キーワード	①ペプチド受容体、②長期記憶、③海馬

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ハマダ サチエ 濱田 幸恵
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	北里大学 医療衛生学部 助教
現在の所属先・職位等	北里大学 医療衛生学部 助教
プロフィール	総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理学専攻 博士課程 修了。 博士（理学）を取得。自然科学研究機構 生理学研究所 研究員、京 都大学 医学研究科 研究員、東京理科大学 薬学部 助教を経て、 2016 年より現職に着任。ペプチド受容体を介した生理作用の解明と その応用に関する基礎研究を行っています。

1. 研究の概要

神経ペプチドは神経組織でつくられ、神経伝達物質または神経機能調節物質として働くペプチドの総称である。50 種類以上の神経ペプチドが同定されているが、その生理作用について未だ明らかにされていない神経ペプチドが多く存在する。

申請者は、神経ペプチドであるニューロメジンUに注目した研究を進めている。ニューロメジンUは、平滑筋の収縮、血圧の調節、痛みの知覚、食欲、骨の成長など、多様な機能をもつことが報告されている。中枢生理作用については、ニューロメジンUの特異的な受容体が視床下部に多く発現することから、視床下部を中心とした基礎研究がほとんどであった。その後、in situ ハイブリダイゼーションにより2型ニューロメジンU受容体（NMUR2）が視床下部ばかりでなく海馬に多く発現することが明らかになったが、海馬に存在するNMUR2に注目した研究は国内外においてわずかである。

本研究では、海馬に存在するNMUR2の生理作用を明らかにするため選択的アゴニストCPN-116を用いて記憶学習に関する検討を行った。まず、NMUR2のタンパク質発現を確認したのち、行動科学的試験を行った。行動科学的試験は、短期記憶の指標としてY字迷路試験を行い、長期記憶の指標として新規物体認知試験を行った。

2. 研究の動機、目的

1970 年代以降合成低分子医薬は一世を風靡し、多くのすぐれた医薬品が世に送り出された。しかし一方では、この分野は行き詰まりも指摘されており、医薬品開発の中心は抗体医薬をはじめとしたバイオ医薬にシフトしている。こうした状況の中、医薬品開発の次世代を担うジャンルとして、ペプチド創薬が注目を集めている。現在明らかになったヒトゲノム情報によると、ヒト遺伝子にはG タンパク質共役型受容体が 600～650 種類存在し、これらの受容体の内因性リガンドは先端的創薬の重要な候補である。そこで申請者は、G タンパク質共役型受容体を標的とするペプチド創薬の研究を進めている。

これまで我々は、ニューロメジン U を新規精神神経薬の候補物質にならないか研究を進め

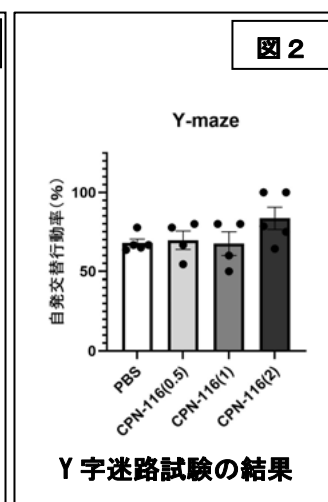
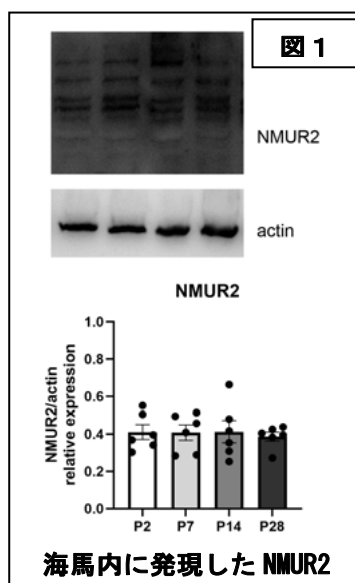
てきた。ニューロメジン U 誘導体を経鼻投与することで、学習障害モデルマウスの短期学習を改善することを明らかにした (Peptides, 2018, 99, 241-246)。続いて、記憶・学習の形成に深く関与していると考えられている海馬に注目し、ニューロメジン U が海馬 CA3-CA1 シナプス伝達を亢進させることを報告した (Neuropeptides, 2021, 89, 102168)。また、この報告により G タンパク質共役型受容体であるニューロメジン U 受容体が海馬の錐体細胞に多く発現したことが明らかになった。海馬 CA1 野および CA3 野には場所細胞が存在しているが、ニューロメジン U 受容体が空間記憶においてどのような役割を持つか明らかにできていないことから、本研究にて明らかにする。

3. 研究の結果

発達期の脳では、発達初期に冗長で未熟なシナプス結合を作った後、経験によって必要なものが強められて残存し、不要なものが弱められ(シナプス競合)、やがては除去される(シナプス刈り込み)過程を経て、精巧で成熟した神経回路が完成する。生後2日から14日の間でシナプス競合とシナプス刈り込みが行われていることから、本研究ではウェスタンブロッティング法を用い生後2日～28日齢ラット海馬内に発現したNMUR2を定量したが有意な差は認められなかった(図1)。

次に、NMUR2選択的アゴニストCPN-116投与後の行動科学的試験を行った。CPN-116は生理活性ペプチドであるため

末梢投与での中枢移行が不確かであるため、本研究では脳室内投与を行った。Y字迷路試験では、CPN-116投与による影響は認められなかった(図2)。その後に行った新規物体認知試験においてCPN-116投与群では新規物体に素早く接触している傾向が認められた。この試験には情動への影響が含まれており、今後は情動行動試験も組合せて更なる行動解析を行う。



4. 研究者としてのこれからの展望

ペプチド創薬に向けて、私は基礎研究者の一人として必要なデータを取得し、社会に還元できるように邁進して参ります。今後は CPN-116 の中枢生理作用について詳細な解析を行うため、行動テストバッテリーを行います。さらに疾患モデル動物を用いて治療薬としての有効性を提案していきたいと考えております。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

この度は、2024 年度女性研究者奨励金を賜りまして、誠にありがとうございます。本奨励金により、ペプチド受容体アゴニストである CPN-116 の中枢生理作用を検討することができました。新たな試みでしたが、本奨励金のおかげで様々な予備検討を遂行することができました。今後も女性研究者の活躍のため、奨励金のご支援をどうぞよろしくお願い致します。

