

PACAP 遺伝子改変マウスを用いたヒト病態の解明と新規創薬標的の探索

PACAP transgenic mice as tools for studying human disease and exploring potential drug target

○新谷 紀人¹, 橋本 均¹, 馬場 明道¹(¹阪大院薬・神経薬理)

本シンポジウムでは、我々が作製した2系統の PACAP 遺伝子改変マウスから得た知見を紹介する。

まず PACAP 遺伝子欠損マウスでは、新規環境下での多動、注意力の障害、精神興奮薬アンフェタミンによる異常行動改善など、ヒト注意欠陥多動性障害(ADHD)の病態との類似点が多く認められている。そこでこれらの異常行動に対する、モノアミン神経機能調節薬の反応性を解析したところ、本マウスが種々のモノアミン神経機能異常を呈することを明らかとし、またアンフェタミンによる異常行動改善作用(多動性の逆説的鎮静作用)にセロトニン 1A 受容体が重要な役割を果たすことを見出した。

一方で、膵島特異的な PACAP 過剰発現マウスでは、その遺伝的背景を2型糖尿病を発症する KKA^y にすると、野生型の KKA^y と比較して血糖は同程度でありながら、高インスリン血症と膵島過形成が抑制される。そこでこの状況下での膵島細胞の遺伝子発現プロファイリングを行ったところ、PACAP を過剰発現させた KKA^y の膵島では、Reg (regenerating gene) をはじめとする種々の遺伝子が特異的に発現上昇していた。また *in vitro* 実験系の結果から、PACAP が増殖抑制と Reg 発現を誘導することを見出し、PACAP-Reg シグナルが2型糖尿病時の膵島過形成などを抑制する可能性を示した。

以上のように、遺伝子改変マウスを用いた研究は、単一目的遺伝子の *in vivo* 機能解析にとどまるのではなく、ヒト病態の解明や、新規創薬標的の探索に大きく貢献できると考えられる。