

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03392

研究課題名（和文）難治性統合失調症の克服を目指した統合的創薬・薬物治療戦略の基盤構築

研究課題名（英文）Development of the integrated therapeutic strategy aiming toward drug discovery and pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia

研究代表者

吾郷 由希夫（Ago, Yukio）

広島大学・医系科学研究科（歯）・教授

研究者番号：50403027

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：精神疾患が障害調整生存年の上位を占め、その総社会負荷は甚大ながら、新規治療薬の開発は難航している。本研究では、統合失調症と高オッズ比で関連が認められた7q36.3遺伝子座のゲノムコピー数変異に着目し、変異をもつ全ての患者で認められた神経ペプチド受容体VIPR2（別名VPAC2受容体）遺伝子重複の病態的役割の一端を、遺伝子重複を有するトランスジェニックマウスと統合失調症患者由来のiPS細胞とを用いて明らかにした。さらに、*in vivo*で利用可能な世界初のVIPR2選択的アンタゴニストペプチドの創製に成功し、VIPR2阻害に基づく統合失調症治療の新しい可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、精神疾患は、患者数の増大とともに、自殺や就学・就労困難など社会的な機能の低下を引き起こすなど、大きな社会的損失をもたらす重要疾患であるとの認識が高まっている。本研究では、VIPR2遺伝子重複を有する統合失調症を具体例として、疾患に強く関連する病態とそのメカニズムをヒトとマウス間で双方向性に解析・補完しながら解明し、またVIPR2を選択的に阻害するペプチドを創製した。今後、本ペプチドの有効性の範囲や安全性を確かめ、また脳への移行性をより高める製剤化などを検討しながら臨床研究へと展開していくことで、新しい治療薬の開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Rare copy number variants (CNVs) have a prominent role in the etiology of schizophrenia and duplications of the VIPR2 gene confer significant risk for schizophrenia. VIPR2 encodes the VPAC2 receptor, which binds to two homologous neuropeptides, PACAP and VIP. In this study, we generated induced pluripotent stem cells from a patient with microduplication of 7q36.3 locus including VIPR2 gene. Under PACAP or VIP treatment condition, neurospheres from patient-derived neural stem cells (NSCs) were smaller than those from control NSCs, suggesting impaired proliferation. We also developed a bacterial artificial chromosome (BAC) transgenic mouse model of VIPR2 CNV that recapitulates the genetic architecture of the susceptibility allele. VIPR2-BAC transgenic mice showed social interaction deficits and cognitive impairment. Finally, we developed a bicyclic peptide KS-133, which shows VIPR2 antagonist activity *in vivo* and improves cognitive dysfunction in a mouse model of schizophrenia.

研究分野：中枢神経系薬理学

キーワード：統合失調症 コピー数変異 VIPR2 iPS細胞 遺伝子改変マウス アンタゴニスト ペプチド

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症等の精神疾患は、既存薬の治療貢献度が限定的で、治療抵抗性症例が多いにも関わらず、新規機序の創薬は長年成功していない。その理由の一つとして、動物モデルを用いた従来の前臨床研究が、新規候補薬のヒト疾患での有効性と有害作用を十分に予測できない“lost-in-translation”の問題が挙げられる。ただし、ここで重要な点は、エピジェネティクス、体細胞変異、神経興奮・抑制不均衡等、予想される原因による脳細胞の機能変調は、個々の脳細胞のレベルで起こることである。特に精神疾患の場合、脳の生組織にアクセスできないヒトで、細胞レベルの探索的研究を実施することは不可能である。このことからモデル動物(マウス)を用いる研究も必要である。

一方臨床では、統合失調症に強い遺伝的背景が存在することが明らかとなっているが、これまでの非常に大きな症例を用いたゲノムワイド関連解析によっても、同定された全ての一塩基多型(SNPs)の疾患リスクへの寄与は極めて小さく(オッズ比がほとんど1)、変異の生物学的な説明に繋がっていない。そこで我々は、稀であるが強い影響力があるゲノムコピー数変異(copy number variants: CNVs)に焦点をあて、高オッズ比で統合失調症と関連することが明らかになった7q36.3の微細重複(文献1)に着目した。全ての重複は、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: PACAP)と血管作動性腸管ペプチド(vasoactive intestinal peptide: VIP)に共通するVIP receptor 2 (VIPR2) (別名VPAC2受容体)遺伝子の位置とオーバーラップまたは上流89 kb以内に位置しており、重複をもつ患者の培養リンパ球では、VIPR2 mRNAの発現とVIPに対する反応性(セカンドメッセンジャーであるcAMPの産生)が増加していた。これらの結果は、統合失調症における遺伝的要因としてのVIPR2の関与を示す新しい知見であるが、従来、神経保護的に作用すると考えられてきたPACAPあるいはVIPシグナルが、どのように病態に関与するのか不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、統合失調症の病態分子機序におけるVIPR2遺伝子重複の役割の解明と、創薬あるいは治療法開発のための新しい基盤技術の構築を目的とし、患者由来iPS細胞の樹立、ヒトCNVを模倣するトランスジェニックマウスの開発、そしてVIPR2選択的アンタゴニストの創製に向けた検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) iPS細胞の樹立

全てのヒト研究試料を用いた実験は、研究分担者所属機関である大阪大学ならびに東京農業大学の研究倫理審査委員会のヒト組織研究審査の承認のもとで、大阪大学ならびに東京農業大学におけるヒトゲノム研究に関する規定に従って遂行した。7q36.3微細重複をもつ患者は、大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室との共同研究によって見いだした日本人家系である。iPS細胞の樹立は、患者および健常者の血球から作製した不死化リンパ芽球に、初期化因子を導入することによって実施した(文献2)。

### (2) ニューロスフィアを用いた神経幹細胞の増殖能の解析

患者および健常者由来の分化神経幹細胞を用いて、浮遊培養によってニューロスフィアを形成させた(文献3)。神経幹細胞の増殖能の評価として、培養5日目のニューロスフィアのサイズを計測した。

### (3) VIPR2-BACトランジェニックマウスの作製と行動解析

大腸菌人工染色体(BAC)ベクター技術により、VIPR2遺伝子の全長を含む約166 kbpのBACクローンを導入し作製したBACトランスジェニックマウス(以下、Tgマウス)を用いて、自発運動量測定、社会性行動試験、聴覚性驚愕反応試験、新奇物体認識試験、恐怖条件付け試験等を行った。

### (4) 選択的VIPR2アンタゴニストペプチドの創製と機能評価

VIPR2阻害活性を有する既知のペプチドVI<sub>pep</sub>-3(文献4)について、その配列やVIPR2の細胞外ドメインの構造等の情報を用いて最適化し、複数の候補ペプチドを創製した。また、VIPR2、あるいは相同性の高いVIPR1やPAC1受容体をそれぞれ発現させたCHO-K1細胞を作製し、標的受容体への結合親和性と阻害活性を検証した。またin vivoでの評価として新奇物体認識試験を行った。

#### 4. 研究成果

7q36.3領域の微小重複を有する患者および健常者の不死化Bリンパ球から樹立したiPS細胞を用いて、分化神経幹細胞および分化神経細胞を作製した。これらの患者由来細胞では、VIPR2 mRNAの発現量が健常者由来の細胞と比べて顕著に高いことを確認した。患者由来神経幹細胞では、VIP処置によるcAMPの産生が健常者由来神経幹細胞と比べて有意に高く、この反応は選択的VIPR2アンタゴニストペプチドKS-133により抑制された。また、選択的VIPR2アゴニストRo25-1553によるcAMP産生の増加も患者由来神経幹細胞で増強されたことから、VIPR2の機能が亢進していることが示唆された。さらに、神経幹細胞からニューロスフェアを作製し、VIPあるいはPACAPで刺激したところ、患者由来ニューロスフェアは健常者由来のものと比較してサイズが小さく、患者由来神経幹細胞の増殖に異常がみられた。

VIPR2重複による統合失調症発症のメカニズムを解明するため、BACベクターを用いて、VIPR2全長を含む約166 kbpのマウスゲノム断片を組み込んだVIPR2-BAC Tgマウスを作製した。網羅的行動解析から、本マウスが感覚情報処理機能や認知機能の障害、社会性行動の低下といった統合失調症様の行動学的異常を示すことを明らかにした。また大脳皮質前頭前野や海馬において、神経細胞の樹状突起数の低下や突起長の減少がみられた。さらに、Nestinのプロモーター下でCre recombinaseを発現するNestin-Cre Tgマウスを用いて、神経幹細胞/前駆細胞にVIPR2が過剰発現するマウスを作製したところ、感覚情報処理機能の障害に加え、全脳重量の低下や海馬体積の減少が認められた(文献5)。これらの結果から、過剰なVIPR2のシグナルは、精神疾患に関連する脳機能異常を引き起こすこと、またVIPR2は神経発達の制御に重要な役割を担っていることが示唆された。

VIPR2は、臨床ならびに非臨床研究から統合失調症の有望な創薬標的として考えられるが、VIPR2のリガンドがペプチドであることや、VIPR2のサブタイプであるVIPR1やPAC1受容体と立体構造的な相同性が高いこと等により、VIPR2に選択的な低分子化合物の開発は難航している。そのような状況のなか、2018年にファージディスプレイ技術を用いた大規模なペプチドスクリーニングから、VIPR2に選択的な人工アンタゴニストペプチドVIpep-3が見いだされた。しかしながら、同ペプチドはプロテアーゼによる分解の懸念があった。我々は、既存のVIP/VIPR1の複合体モデル、VIPR2の細胞外ドメイン構造、VIPのC末端構造等の情報を参考にして、VIpep-3の最適化を試みた。得られたペプチドの一つであるKS-133 (MW = 1558.8)は、VIpep-3 (MW = 1941.1)よりも分子量が小さいにもかかわらず、選択的かつ強力なVIPR2阻害活性と高い血中安定性を示した(図1)。さらに、KS-133はVIPR2を介する大脳皮質前頭前野のリン酸化CREBの増加を抑制し、また生後発達期のVIPR2過活性化による認知機能障害の発症を抑制したことから、in vivoにおける有用性も示唆された(文献6)。今後、複数の統合失調症様モデルでの効果を検討しながら、KS-133の有効性の範囲を予測していくことや、KS-133が具体的にどのようなメカニズムで薬効を示すのか(VIPR2がどのように疾患や病態と関連するのか)を解明していくことが必要である。KS-133はこれまでのモノアミン神経系を標的とする抗精神病薬とは異なる作用機序を有しており、統合失調症の新しい治療法の開発につながることを期待される。

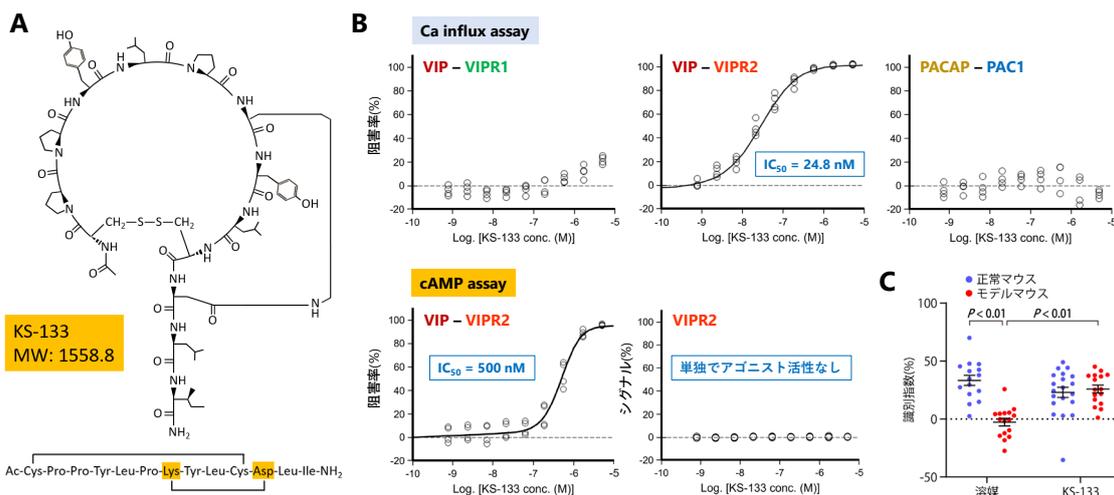


図1 VPAC2受容体を標的とした新規の中分子による統合失調症治療薬の創製

(A) KS-133の構造式。(B) In vitroでのKS-133のVIPR2アンタゴニスト活性評価。CHO-K1細胞にヒトVIPR1, VIPR2あるいはPAC1受容体を強制発現させ、VIPとVIPR1あるいはVIPR2, そしてPACAPとPAC1の結合によってみられる細胞内Ca<sup>2+</sup>あるいはcAMP量の増加を指標に、KS-133の受容体阻害作用を検討した。KS-133は、VIPR2に選択的かつ強力なアンタゴニスト作用を示す一方、単独でVIPR2アゴニスト作用を示さなかった。(C) In vivoでのKS-133のVIPR2アンタゴニスト活性評価。雄性ICRマウスに、生後1日目から14日目までの間VIPR2アゴニストRo25-1553を皮下投与すると、成熟後(2~3ヵ月齢)に新奇物体認識試験において認知機能の障害がみられる(グラフ内:モデルマウスでの識別指数の低下)。KS-133をRo25-1553と併用投与することで、生後発達期のVIPR2過活性化による認知機能障害の発症が抑制された。

【引用文献】

1. Vacic et al., Nature 471: 499-503, 2011.
2. Nakazawa et al., Schizophr Res 181: 75-82, 2017.
3. Matsumura et al., Nat Commun 11: 859, 2020.
4. Sakamoto et al., Biochem Biophys Res Commun 503: 1973-1979, 2018.
5. Ago et al., Exp Neurol 362: 114339, 2023.
6. Sakamoto et al., Front Pharmacol 12: 751587, 2021.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ishimoto K, Shimada Y, Ohno A, Otani S, Ago Y, Maeda S, Lin B, Nunomura K, Hino N, Suzuki M, Nakagawa S	4. 巻 9
2. 論文標題 Physicochemical and Biochemical Evaluation of Amorphous Solid Dispersion of Naringenin Prepared Using Hot-Melt Extrusion	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 850103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2022.850103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Imado E, Samnang S, Abawa AR, Tahara T, Kochi T, Huynh TNB, Asano S, Hasebe S, Nakamura Y, Hisaoka-Nakashima K, Kotake Y, Irifune M, Tsuga K, Takuma K, Morioka N, Kiguchi N, Ago Y	4. 巻 160
2. 論文標題 Prenatal exposure to valproic acid causes allodynia associated with spinal microglial activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Asano S, Maetani Y, Ago Y, Kanematsu T	4. 巻 933
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein enhances cisplatin-induced apoptotic cell death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2022.175273	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Asano S, Yamasaka M, Ozasa K, Sakamoto K, Hayata-Takano A, Nakazawa T, Hashimoto H, Waschek JA, Ago Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Vasoactive intestinal peptide-VIPR2 signaling regulates tumor cell migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 852358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2022.852358	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ago Y, Yokoyama R, Asano S, Hashimoto H	4. 巻 223
2. 論文標題 Roles of the monoaminergic system in the antidepressant effects of ketamine and its metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 109313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2022.109313	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto K, Asano S, Ago Y, Hirokawa T	4. 巻 636
2. 論文標題 AlphaFold version 2.0 elucidates the binding mechanism between VIPR2 and KS-133, and reveals an S-S bond (Cys25-Cys192) formation of functional significance for VIPR2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.10.071	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Asano S, Ono A, Sakamoto K, Hayata-Takano A, Nakazawa T, Tanimoto K, Hashimoto H, Ago Y	4. 巻 161
2. 論文標題 Vasoactive intestinal peptide receptor 2 signaling promotes breast cancer cell proliferation by enhancing the ERK pathway	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2023.170940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ago Y, Van C, Condro MC, Hrcir H, Diep AL, Rajbhandari AK, Fanselow MS, Hashimoto H, MacKenzie-Graham AJ, Waschek JA	4. 巻 362
2. 論文標題 Overexpression of VIPR2 in mice results in microencephaly with paradoxical increased white matter volume	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 114339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2023.114339	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 吾郷由希夫, 浅野智志	4. 巻 158
2. 論文標題 メスマウスを用いたうつ様行動の新しい評価法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 35-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana K, Hashimoto Y, Shirakura K, Okada Y, Hirayama R, Iwashita Y, Nishino I, Ago Y, Takeda H, Kuniyasu H, Kondoh M	4. 巻 336
2. 論文標題 Safety and efficacy of an anti-claudin-5 monoclonal antibody to increase blood-brain barrier permeability for drug delivery to the brain in a non-human primate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.06.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto K, Kuriu T, Matsumura K, Nagayasu K, Tsurusaki Y, Miyake N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Fujiwara M, Baba M, Kitagawa K, Takemoto T, Gotoda-Nishimura N, Takada T, Seiriki K, Hayata-Takano A, Kasai A, Ago Y, Kida S, Takuma K, Ono F, Matsumoto N, Hashimoto R, Hashimoto H, Nakazawa T	4. 巻 11
2. 論文標題 Multiple alterations in glutamatergic transmission and dopamine D2 receptor splicing in induced pluripotent stem cell-derived neurons from patients with familial schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-021-01676-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto K, Chen L, Miyaoka T, Yamada M, Masutani T, Ishimoto K, Hino N, Nakagawa S, Asano S, Ago Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Generation of KS-133 as a novel bicyclic peptide with a potent and selective VIPR2 antagonist activity that counteracts cognitive decline in a mouse model of psychiatric disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 751587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.751587	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ago Y, Asano S, Hashimoto H, Waschek JA	4. 巻 15
2. 論文標題 Probing the VIPR2 microduplication linkage to schizophrenia in animal and cellular models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 717490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.717490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 早田敦子, 吾郷由希夫, 橋本 均	4. 巻 53
2. 論文標題 PACAPシグナル系を介したストレスが誘発する精神疾患の発症機序の解明と治療薬の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 60-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shuto Takeuchi, Takuya Kawanai, Ryosuke Yamauchi, Lu Chen, Tatsunori Miyaoka, Mei Yamada, Satoshi Asano, Atsuko Hayata-Takano, Takanobu Nakazawa, Koji Yano, Naotaka Horiguchi, Shinsaku Nakagawa, Kazuhiro Takuma, James A. Waschek, Hitoshi Hashimoto, Yukio Ago	4. 巻 14
2. 論文標題 Activation of the VPAC2 Receptor Impairs Axon Outgrowth and Decreases Dendritic Arborization in Mouse Cortical Neurons by a PKA-Dependent Mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 吾郷由希夫	4. 巻 52
2. 論文標題 精神神経機能障害における遺伝 / 環境因子の役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 広島大学歯学雑誌	6. 最初と最後の頁 55-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 早田敦子, 吾郷由希夫, 橋本 均	4. 巻 46
2. 論文標題 PACAPシグナル系を介したストレスが誘発する精神疾患の発症機序の解明と治療薬の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 54-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Yukio Ago, Rei Yokoyama, Atsushi Kasai, Masato Tanuma, Misuzu Hayashida, Yuto Shimazaki, Momoko Higuchi, Hisato Igarashi, Kaoru Seiriki, Shun Yamaguchi, Takanobu Nakazawa, Kenji Hashimoto, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Activation of the rostral agranular insular cortex is involved in the antidepressant actions of arketamine
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hitoshi Hashimoto, Misaki Niu, Masato Tanuma, Kaoru Seiriki, Yukio Ago, Shun Yamaguchi, Atsushi Kasai
2. 発表標題 Clastrum mediates stress-induced anxiety responses and stress resistance
3. 学会等名 The 61st Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Rei Yokoyama, Yukio Ago, Atsushi Kasai, Masato Tanuma, Misuzu Hayashida, Yuto Shimazaki, Momoko Higuchi, Hisato Igarashi, Kaoru Seiriki, Shun Yamaguchi, Takanobu Nakazawa, Kenji Hashimoto, Hitoshi Hashimoto
2. 発表標題 Agranular insular cortex mediates the antidepressant actions of arketamine
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Kohei Kitagawa, Masayuki Baba, Tomoya Takemoto, Masato Tanuma, Misuzu Hayashida, Shun Yamaguchi, Yukio Ago, Kaoru Seiriki, Atsuko Hayata-Takano, Kazuhiro Takuma, Atsushi Kasai, Hitoshi Hashimoto, Takanobu Nakazawa
2. 発表標題	Intranasal oxytocin administration suppresses social contact-induced neural activity in a POGZ-Q1038R mutant mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名	The 51st Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2022) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Yukio Ago, Kotaro Sakamoto, Satoshi Asano
2. 発表標題	KS-133, a novel peptide antagonist targeting VIPR2 for the treatment of schizophrenia
3. 学会等名	VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Satoshi Asano, Misa Yamasaka, Kairi Ozasa, Kotaro Sakamoto, Atsuko Hayata-Takano, Takanobu Nakazawa, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題	The VIP/VIPR2 pathway regulates breast cancer cell migration
3. 学会等名	VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Ami Ono, Daichi Koan, Satoshi Asano, Tatsunori Miyaoka, Lu Chen, Mei Yamada, Shinsaku Nakagawa, Atsuko Hayata-Takano, Takanobu Nakazawa, Akihiro Harada, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題	Neuron-specific overexpression of human VPAC2 receptors in mice causes cognitive dysfunction
3. 学会等名	VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Kohei Kitagawa, Masayuki Baba, Tomoya Takemoto, Kazuki Nagayasu, Atsushi Kasai, Kazuhiro Takuma, Ryota Hashimoto, Hitoshi Hashimoto, Yukio Ago, Takanobu Nakazawa
2. 発表標題	Impaired neurodevelopment in iPS cell-derived neural stem cells from psychiatric patients with 7q36.3 microduplication
3. 学会等名	VPAC ISBAP 2022 (Joint symposium of the 1st Meeting of the International Society for Bioactive Peptides and the 15th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides) (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	吾郷由希夫
2. 発表標題	自閉スペクトラム症の新しい治療戦略：社会性障害の回復機構における脳部位特異的オピオイドシステムバランスの役割
3. 学会等名	第96回日本薬理学会年会・第43回日本臨床薬理学会学術総会 合同大会（招待講演）
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	吾郷由希夫
2. 発表標題	自閉スペクトラム症の病態基盤解明と創薬を目指して
3. 学会等名	第39回日本障害者歯科学会（招待講演）
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Satoshi Asano, Misa Yamasaka, Kairi Ozasa, James Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題	A potential role of neuropeptide receptor VIPR2 signaling in tumor cell migration
3. 学会等名	第55回広島大学歯学会総会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 Eiji Imado, Sun Samnang, Abrar Rizal Abawa, Satoshi Asano, Kazuhiro Tsuga, Masahiro Irifune, Yukio Ago
2. 発表標題 Abnormal pain sensitivity associated with spinal microglial activation in a prenatal valproic acid-induced mouse model of autism
3. 学会等名 第55回広島大学歯学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 今戸瑛二, Samnang Sun, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 田熊一敬, 木口倫一, 浅野智志
2. 発表標題 マウス胎生期のバルプロ酸曝露は脊髄でのミクログリアの増殖とアロディニアを引き起こす
3. 学会等名 Neuro2022 (第45回日本神経科学大会・第65回日本神経化学学会大会・第32回日本神経回路学会大会 合同大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Samnang Sun, Eiji Imado, Tran Ngoc Bao Huynh, Yoki Nakamura, Kazue Hisaoka-Nakashima, Norimitsu Morioka, Norikazu Kiguchi, Satoshi Asano, Yukio Ago
2. 発表標題 Possible role of histone deacetylase inhibition in tactile hypersensitivity in a mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名 第37回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野智志, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチド受容体VIPR2はPI3K経路を介してがん細胞遊走を制御する
3. 学会等名 第64回歯科基礎医学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸瑛二, 入船正浩, 吾郷由希夫
2. 発表標題 自閉スペクトラム症モデルマウスにおける持続的なアロディニアの発現と脊髄内ミクログリア活性化の関与
3. 学会等名 第50回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 内藤 恵, 川瀬啓生, 樋口桃子, 山川英訓, 大波壮一郎, 小川公一, 中邨篤史, 河内貴弘, 今戸瑛二, 田原 孟, 浅野智志, 古武弥一郎, 田熊一敞, 橋本 均
2. 発表標題 鎮痛作用を示さない低用量 $\mu$ オピオイド受容体アゴニストは自閉スペクトラム症モデルマウスの社会性行動障害を改善する
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会、第32回日本臨床精神神経薬理学会年会、第52回日本神経精神薬理学会年会、第6回日本精神薬学会総会・学術集会 4学会合同年会 (BPCNP4学会合同年会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸瑛二, Sun Samnang, Huynh Ngoc Bao Tran, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 木口倫一, 浅野智志, 吾郷由希夫
2. 発表標題 胎生期のヒストン脱アセチル化酵素阻害は脊髄ミクログリアの活性化と機械的アロディニアを引き起こす
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田原 孟, 今戸瑛二, 川瀬啓生, 樋口桃子, 山川英訓, 小川公一, 古武弥一郎, 田熊一敞, 橋本 均, 浅野智志, 吾郷 由希夫
2. 発表標題 TRPV1アンタゴニストAMG517は胎生期パルプロ酸投与誘発の自閉症モデルマウスにおいて痛覚感受性の異常と社会性行動障害を改善する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅野智志, 吾郷由希夫, 兼松 隆
2. 発表標題 PLC様タンパク質PRIP1のPH domain内包リボソームはシスプラチン耐性乳ガン細胞のアポトーシス細胞死を促進する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山 玲, 吾郷由希夫, 笠井淳司, 田沼将人, 林田美鈴, 島崎雄人, 樋口桃子, 五十嵐久人, 勢力 薫, 山口 瞬, 中澤敬信, 橋本謙二, 橋本 均
2. 発表標題 アールケタミンの抗うつ作用発現には島皮質が関与する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 山田めゆ, 宮岡辰典, 陳 露, 石本憲司, 樋野展正, 中川晋作, 坂元孝太郎, 浅野智志
2. 発表標題 精神疾患の治療を目指したVIPR2阻害剤の中分子創薬
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹本智哉, 馬場優志, 北川航平, 永安一樹, 勢力 薫, 早田敦子, 笠井淳司, 吾郷由希夫, 田熊一敬, 橋本亮太, 橋本 均, 中澤敬信
2. 発表標題 ヒト染色体3q29領域欠失を導入した自閉スペクトラム症モデルマウスの社会性行動異常はオキシトシンの投与により回復する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吾郷由希夫
2. 発表標題 精神疾患の創薬を目指した脳研究～マウスでみてきたこと～
3. 学会等名 第40回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吾郷由希夫
2. 発表標題 レアバリエントから迫る精神疾患の病態解明と創薬研究
3. 学会等名 第36回創薬・薬理フォーラム岡山（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吾郷由希夫, 坂元孝太郎
2. 発表標題 統合失調症治療を目指したクラスB GPCR VIPR2アンタゴニストペプチドの薬理学的研究
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吾郷由希夫
2. 発表標題 抗うつ薬・抗うつ薬候補の反応性からみるモデル動物の役割
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukio Ago, Lu Chen, Tatsunori Miyaoka, Mei Yamada, Teruaki Masutani, Kenji Ishimoto, Shinsaku Nakagawa, Satoshi Asano, Kotaro Sakamoto
2. 発表標題 A potent and highly selective VPAC2 receptor antagonist peptide KS-133 counteracts cognitive impairment in a mouse model relevant to schizophrenia
3. 学会等名 The 60th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsunori Miyaoka, Lu Chen, Mei Yamada, Daichi Koan, Satoshi Asano, Kenji Ishimoto, Shinsaku Nakagawa, Atsuko Hayata, Takanobu Nakazawa, Akihiro Harada, Hitoshi Hashimoto, James A. Waschek, Yukio Ago
2. 発表標題 Overexpression of VIPR2 in neurons causes defects in dendritic growth and cognitive impairment
3. 学会等名 The 7th Congress of the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eiji Imado, Sun Samnang, Abrar Rizal Abawa, Satoshi Asano, Kazuhiro Tsuga, Masahiro Irifune, Yukio Ago
2. 発表標題 Abnormal pain sensitivity in a prenatal valproic acid-induced mouse model of autism spectrum disorder
3. 学会等名 The 6th Joint Scientific Meeting in Dentistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今戸瑛二, 浅野智志, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 津賀一弘, 入船正浩, 田熊一敬, 吾郷由希夫
2. 発表標題 胎生期バルプロ酸投与マウスは熱刺激およびカプサイシン誘発痛の増大と機械的アロディニアを示す
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮岡辰典, 陳 露, 山田めみ, 古庵大地, 浅野智志, 石本憲司, 中川晋作, 早田敦子, 中澤敬信, 原田彰宏, 橋本 均, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 ヒトVPAC2受容体の過剰発現を細胞種特異的かつ時空間的に制御可能な新しいトランスジェニックマウスモデルの開発
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川航平, 馬場優志, 竹本智哉, 永安一樹, 笠井淳司, 橋本亮太, 橋本 均, 吾郷由希夫, 中澤敬信
2. 発表標題 7q36.3領域微小重複を有する精神疾患患者のiPS細胞由来分化神経幹細胞を用いた分子病態解析
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北川航平, 馬場優志, 竹本智哉, 永安一樹, 笠井淳司, 橋本亮太, 橋本 均, 吾郷由希夫, 中澤敬信
2. 発表標題 7q36.3領域微小重複を有する精神疾患患者のiPS細胞由来分化神経幹細胞を用いた分子病態解析
3. 学会等名 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田めみ, 陳 露, 宮岡辰典, 榎谷晃明, 石本憲司, 樋野展正, 中川晋作, 浅野智志, 坂元孝太郎, 吾郷由希夫
2. 発表標題 新規選択的VPAC2受容体アンタゴニストペプチドの創製とその中枢薬理作用
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹本智哉, 馬場優志, 北川航平, 永安一樹, 勢力 薫, 早田敦子, 笠井淳司, 吾郷由希夫, 田熊一敬, 橋本 均, 中澤敬信
2. 発表標題 ヒト染色体3q29領域欠失を導入した自閉スペクトラム症モデルマウスの社会性行動異常はオキシトシンの投与により回復する
3. 学会等名 第140回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂元孝太郎, 吾郷由希夫
2. 発表標題 生体内で薬効を示す VIPR2 選択的アンタゴニストペプチドの創製
3. 学会等名 第16回GPCR研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅野智志, 小笹かいり, 中澤敬信, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチド受容体VIPR2のオリゴマー化とその機能的意義
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小笹かいり, 浅野智志, 山坂美紗, 早田敦子, 中澤敬信, 橋本 均, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経ペプチドVIP1はVPAC2受容体を介するPI3K経路の活性化により細胞遊走を引き起こす
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸瑛二, Samnang Sun, Abawa Abrar, 浅野智志, 中村庸輝, 中島一恵, 森岡徳光, 津賀一弘, 入舩正浩, 田熊一敞, 木口倫一, 吾郷由希夫
2. 発表標題 神経発達障害モデルマウスにおける機械的アロディニアの発症とミクログリアの関与
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笠井淳司, 彌永祐輔, 植野寛貴, 中井悠花, 原 雄大, 三浦大樹, 田沼将人, 林田美鈴, 横山 玲, 大久保 仁, 勢力 薫, 早田-高野敦子, 山口 瞬, 北岡志保, 古屋敷智之, 吾郷由希夫, 中澤敬信, 田熊一敞, 橋本 均
2. 発表標題 ASDモデルマウスの社会性行動と前頭前皮質の機能異常
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 陳 露, 竹内修斗, 山田めみ, 宮岡辰典, 山口拓海, 中澤敬信, 中川晋作, 橋本 均, 吾郷由希夫
2. 発表標題 Behavioral and morphological abnormalities in a mouse model with copy number variation of the vasoactive intestinal peptide receptor VIPR2 gene
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 馬場優志, 勢力 薫, 近藤百香, 北川航平, 竹本智哉, 笠井淳司, 吾郷由希夫, 永安一樹, 森 大輔, 尾崎紀夫, 山本 雅, 田熊一敞, 橋本亮太, 橋本 均, 中澤敬信
2. 発表標題 ヒト染色体3q29欠失モデルマウスを用いた精神疾患の分子病態研究
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田熊一敞, 原 雄大, 吾郷由希夫, 橋本 均, 中澤敬信, 松田敏夫
2. 発表標題 妊娠期の薬物服用に起因する自閉スペクトラム症の病態解明
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会, 第42回日本生物学的精神医学会年会, 第4回日本精神薬学会総会・学術集会 合同年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吾郷由希夫
2. 発表標題 レアバリエントから迫る統合失調症の病態分子基盤と創薬戦略
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北川航平, 松村憲佑, 馬場優志, 近藤百香, 竹本智哉, 永安一樹, 吾郷由希夫, 笠井淳司, 田熊一敞, 橋本 均, 中澤敬信
2. 発表標題 オキシトシンの鼻腔内投与はPOGZ-Q1038R点変異マウスの社会性行動異常を改善する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古庵大地, 今戸瑛二, 浅野智志, Chen Lu, 宮岡辰典, 山田めみ, 石本憲司, 中川晋作, 早田敦子, 中澤敬信, 原田彰宏, 橋本 均, Waschek James, 吾郷由希夫
2. 発表標題 脳神経細胞でのVPAC2受容体の過剰発現は認知機能障害を引き起こす
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 癌転移抑制用のVIPR2アンタゴニストペプチド	発明者 吾郷由希夫, 浅野智志, 坂元孝太郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、第7339471号	取得年 2023年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

広島大学歯学部細胞分子薬理学 <a href="https://www.hiroshima-u.ac.jp/dent/research/lab/dentistry/Cellular_and_Molecular_Pharmacology">https://www.hiroshima-u.ac.jp/dent/research/lab/dentistry/Cellular_and_Molecular_Pharmacology</a> 広島大学研究者総覧 <a href="https://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.a6cd938e58eb0f72520e17560c007669.html">https://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.a6cd938e58eb0f72520e17560c007669.html</a>
---

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中澤 敬信 (Nakazawa Takanobu) (00447335)	東京農業大学・生命科学部・教授 (32658)	
研究分担者	近藤 昌夫 (Kondoh Masuo) (50309697)	大阪大学・大学院薬学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	鈴木 亮 (Suzuki Ryo) (90384784)	帝京大学・薬学部・教授 (32643)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	University of California Los Angeles			