



NEWS RELEASE

本件の報道解禁につきましては、令和3年11月4日(木)午後2時以降にお願いいたします。

令和3年11月2日

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、広島大学関係報道機関、大阪科学・大学記者クラブ、一丸ファルコス関係報道機関

国立大学法人広島大学
国立大学法人大阪大学
一丸ファルコス株式会社

統合失調症の革新的な新薬につながる
神経ペプチド受容体 VIPR2 の選択的な阻害ペプチドを創製

論文掲載

【本研究成果のポイント】

- 統合失調症の革新的な新薬につながる神経ペプチド受容体 VIPR2 (※1) に対する選択的な阻害ペプチドを創製し、その効果を動物モデルで初めて実証しました。
- 既存薬とは全く異なる作用機序をもつ化合物で、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ます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科細胞分子薬理学 吾郷 由希夫 教授、大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野 中川 晋作 教授、一丸ファルコス株式会社 坂元 孝太郎 主席研究員らの研究グループは、統合失調症の革新的な新薬につながる神経ペプチド受容体 VIPR2 の選択的な阻害ペプチドを創製しました。

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下などの陰性症状、そして注意・集中力の低下や記憶力・判断力の低下といった認知機能障害などを特徴とする精神疾患で、人口の約1%に発症し、その罹患者は日本では約80万人、全世界では2000万人以上いると言われています。

既存の治療薬は、いずれもドーパミンやセロトニンなどの神経伝達物質(※2)とよばれる分子の働きを調節する作用機序であるため、限定的な治療効果が課題となっています。

本研究では、これまでの基礎研究や臨床研究から明らかになってきた統合失調症の発症と神経ペプチド受容体 VIPR2 の過剰な働きとの関連に着目して、VIPR2 を選択的に阻害することができるペプチド化合物(※3) KS-133 を創製し、その効果を動物モデルで初めて実証しました。

今回の結果から、統合失調症の治療薬開発のための新たな道筋が示されたと同時に、精神疾患やその他の疾患においても、本化合物を用いることで、VIPR2 の新たな役割が発見されることが期待されます。

本研究成果は、2021年11月4日(木)14時(日本時間)に Frontiers in Pharmacology に掲載されます。

<発表論文>

論文タイトル

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

著者

坂元 孝太郎¹、陳 露²、宮岡 辰典²、山田 めみ²、榎谷 晃明¹、石本 憲司²、樋野 展正²、中川 晋作²、浅野 智志³、吾郷 由希夫³

1. 一丸ファルコス株式会社
2. 大阪大学大学院薬学研究科薬剤学分野
3. 広島大学大学院医系科学研究科細胞分子薬理学

掲載雑誌

Frontiers in Pharmacology

DOI 番号

10.3389/fphar.2021.751587

【背景】

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下などの陰性症状、そして注意・集中力の低下や記憶力・判断力の低下といった認知機能障害などを特徴とする精神疾患で、人口の約1%に発症し、その罹患者は日本では約80万人、全世界では2000万人以上いると言われています。

既存の治療薬は、いずれもドーパミンやセロトニンなどの神経伝達物質とよばれる分子の働きを調節する作用機序を有していますが、限定的な治療効果が課題となっています。

当研究グループを含む複数の基礎研究ならびに臨床研究の報告から、これまでに、VIP や PACAP とよばれる神経ペプチドの受容体の一つである VIPR2 の発現量の増加や過剰な働きが、統合失調症と強い関連があることが明らかになってきました。このことから、VIPR2 の機能を抑える（阻害する）化合物が、新しい統合失調症の治療薬になる可能性が示唆されていましたが、この受容体のもつ構造上の特徴や、神経ペプチドが複数の異なる受容体に結合することなどの理由から、VIPR2 選択的な阻害薬の開発は難航していました。

【研究成果の内容】

今回、従来の統合失調症治療薬として使用されている低分子化合物（分子量 400 程度）とは異なり、分子量が 1500 程度の中分子のペプチド化合物を用いることで、VIPR2 受容体に対する高い選択性と強力な阻害作用の両方を実現することに成功しました。また、本ペプチド化合物は配列内に 2 か所の架橋構造（環状化）を有するユニークな構造であり、それによって、血液中で分解されにくく、高い安定性を示すことも分かりました。

さらに、この化合物の効果を統合失調症のモデルマウスを作製して検証したところ、マウスの発育早期における VIPR2 の過剰な活性化による神経細胞の未成熟状態を改善し（図 1）、認知機能障害の発症も抑制する（図 2）ことが明らかになりました。

【今後の展開】

今回、神経ペプチド受容体 VIPR2 の選択的な阻害ペプチドを創製しましたが、この化合物の安全性や体内での薬物動態（※4）は不明です。今後、細胞や動物モデルなどを用いた更なる検討、そしてヒトでの臨床試験によって、VIPR2 阻害ペプチドの有効性と安全性を確認していくことで、統合失調症の新しい治療薬として登場することが期待されます。

【参考資料】

図 1. 脳の神経細胞の形態を調べるゴルジ染色法。写真はマウス大脳皮質の神経細胞を示す（矢尻は細胞体の場所）。細胞体から樹状突起とよばれる長短複数の神経突起が

伸びている。統合失調症のモデルマウスでは、神経細胞の先端樹状突起や基底樹状突起の数が低下しており、また正常の状態よりも短い突起が多くみられ、未成熟な状態であることが示唆された。VIPR2 に選択的な阻害ペプチド KS-133 を投与しておくことにより、この樹状突起の異常な形態はみられなくなる。

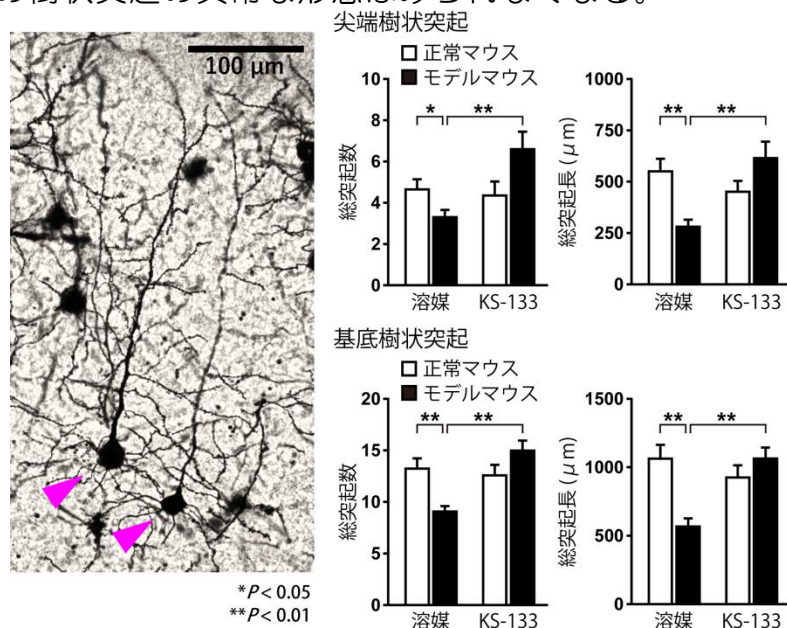
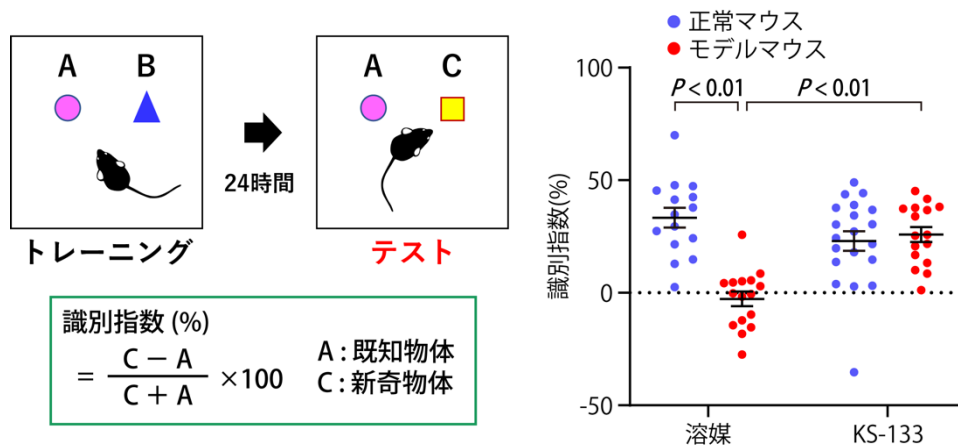


図2. 統合失調症モデルマウスでの認知機能を評価する試験。マウスは新しい環境や物体を積極的に探索する習性をもつ。マウスに二つの新しい物体 A と B を探索させて、記憶させる。24 時間後に既知物体である B を新しい物体 C に置き換えて、マウスが物体 C をどれだけ探索するかを計測することで、マウスの物体認知、学習・記憶能力を解析する。物体 A と C の総探索時間のうち、どれだけ物体 C を探索していたかを調べる識別指数を用いて評価する。数値が高いほど認知機能が高いことを意味する。統合失調症のモデルマウスの識別指数は、VIPR2 に選択的な阻害ペプチド KS-133 を投与しておくことにより改善し、正常マウスと同等になる。



<用語説明>

(※1) 神経ペプチド受容体 VIPR2

血管作動性腸管ペプチド (vasoactive intestinal peptide: VIP) や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) とよばれる神経ペプチドの受容体の一つ。VIP や PACAP は、血管拡張作用や免疫機能調節作用といった生理作用に加え、神経保護作用などを有することが知られている。脳において VIPR2 は、概日リズムの調節に関与することが分かっているが、精神疾患と関連するメカニズムは未だ不明な点が多い。

PACAP と VIP は 3 つの異なる受容体、PAC1、VIPR1、VIPR2 を異なる親和性で

刺激する。これらの受容体は約 50%の配列同一性を有している。

(※2) 神経伝達物質

神経細胞の軸索とよばれる長い突起の末端から放出され、次の神経細胞や筋肉細胞などに作用を引き起こす化学物質の総称。ドーパミンやセロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリンなど多くの種類が存在する。

(※3) ペプチド化合物

アミノ酸とアミノ酸がペプチド結合し、2 個以上つながった構造のものを指す。アミノ酸の種類と数によって多様な種類が存在する。一般にアミノ酸が 50 個以上結合したものをタンパク質といい、50 個未満のものはペプチドとよばれる。

(※4) 薬物動態

投与された薬物がどのように吸収され、組織に分布し、小腸や肝臓中の酵素により代謝され、排泄されるのかなどを指す言葉。これらの過程は薬物の効果や持続時間のみならず、副作用や薬物相互作用などに関連している。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学 大学院医系科学研究科 細胞分子薬理学

教授 吾郷 由希夫

Tel : 082-257-5640

E-mail : yukioago@hiroshima-u.ac.jp

<報道（広報）に関すること>

広島大学 財務・総務室広報部広報グループ

Tel : 082-424-3701

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

大阪大学 大学院薬学研究科 庶務係

Tel : 06-6879-8144 Fax : 06-6879-8154

E-mail : yakugaku-syomu@office.osaka-u.ac.jp

一丸ファルコス株式会社 開発部 坂元孝太郎

Tel : 058-320-1017 Fax : 058-320-1060

E-mail : sakamoto-kotaro@ichimaru.co.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）