



## 精神疾患・発達障害の病態分子基盤の解明と次世代創薬を目指して

吾郷 由希夫 大学院医系科学研究科 歯学分野 細胞分子薬理学 教授

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ます。厚生労働省が発表している最新の患者調査についてみると、令和2年（2020年）の気分〔感情〕障害（躁うつ病を含む）の国内総患者数は約172万人、統合失調症は約88万人と報告されています。現在、様々な生命工学技術や脳活動計測法等の発展から、精神疾患の成因・病態機構の詳細が少しずつ明らかになってきているものの、創薬研究への応用に達している例は少ない状況にあります。私たちの研究室では、高次脳・精神機能に作用する分子・神経回路と薬の仕組みの解明を目標とし、様々な行動薬理学・分子生物学・神経化学・情報科学的手法を用いて研究を行っています。

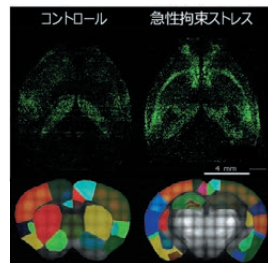
### 1. ケタミンの薬理作用機序に関する研究

これまでに、解離性麻酔薬ケタミンの即効かつ持続的な抗うつ作用が見いだされ、光学異性体の一つである(S)-ケタミン(esketamine)の点鼻薬が、治療抵抗性うつ病および希死念慮/自殺企図を有する大うつ病の治療薬として米国で承認されています。興味深いことに、一部の基礎研究においては、(R)-ケタミンが(S)-ケタミンよりも抗うつ作用が強く持続的であることが示唆されています。私たちは、ケタミンやケタミンの代謝物について、複数のうつ様モデルでの効果や持続的な抗うつ作用の有無を検討するとともに、全脳イメージングと神経活動操作による解析から、(R)-ケタミンによる抗うつ作用の発現に島皮質の活性化が必要であることを発見しました。島皮質の活性化は(S)-ケタミンの抗うつ作用には関与しなかったことから、各ケタミン光学異性体の抗うつ作用には異なるメカニズム、神経基盤が存在していると考えられます。

### 2. 統合失調症の新しい創薬に向けた神経ペプチド受容体VPAC2阻害薬の開発

血管作動性腸管ペプチド(VIP)ならびに下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)の受容体の一つであるVPAC2受容体は、臨床研究から、その遺伝子重複が統合失調症や自閉スペクトラム症と強く関連することが示されており、本受容体を阻害する物質は精神疾患の新たな治療薬となる可能性が考えられます。私たちは、分子生物学的な検討に、AIや分子動力学シミュレーションを取り入れ、強力かつ選択的なVPAC2受容体阻害作用を示す人工ペプチドを創製しました。今後さらに、VPAC2受容体アンタゴニスト

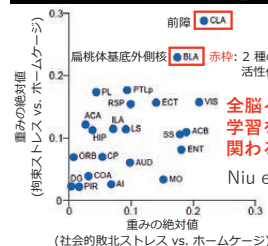
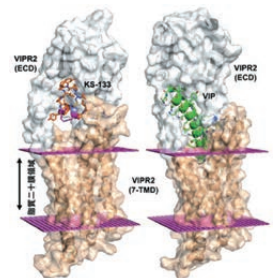
の新規統合失調症治療薬としての開発研究を進めながら、精神疾患におけるVPAC2受容体遺伝子重複の意義と脳の各領域・細胞種毎のVPAC2受容体の役割を、マウスモデルを使つての解析や重複をもつ患者由来iPS細胞を活用した研究により明らかにしていきたいと思っています。



◆ 脳疾患の病態神経基盤解明、新規治療法の創出と臨床展開  
◆ 脳画像/AI/MDシミュレーションの融合による薬理学的新たな領域を開拓

AlphaFold2と分子動力学シミュレーションを用いたリガンド/受容体複合体モデルの構築によって、新たな機能的S-S結合を発見

Sakamoto et al., BBRC 2022

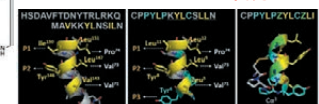


全脳イメージング解析と機械学習を用いてストレス応答に関わる新たな脳領域を同定

Niu et al., Sci Adv 2022



分子デザインによる独自の二環状ペプチドを考案。世界初、in vivoで利用可能なVPAC2受容体選択的アンタゴニストペプチドを開発



Sakamoto et al., Front Pharmacol 2021