



広島大学



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY



筑波大学
University of Tsukuba



PHARCOS
一丸ファルコス株式会社

国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学
国立大学法人広島大学
国立大学法人大阪大学
国立大学法人筑波大学
一丸ファルコス株式会社

統合失調症の認知機能障害を回復する新薬候補
— 脳移行性の皮下投与型ペプチドナノ製剤を開発 —

【ポイント】

- 統合失調症の発症に関係する神経ペプチド受容体 VIPR2 に対する選択的な阻害ペプチド KS-133 と脳移行性の LRP1 結合ペプチド KS-487 を同時に搭載するナノ粒子を創製し、皮下投与型のペプチド製剤として開発
- 本ペプチド製剤の皮下投与は、VIPR2 の過剰な活性化によって引き起こされた動物モデルの認知機能の低下を正常レベルまで回復可能
- 本ペプチド製剤は、既存薬とは全く異なるメカニズムをもつため、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

【概要】

北陸先端科学技術大学院大学（学長・寺野稔、石川県能美市）物質化学フロンティア研究領域の都英次郎准教授、広島大学（学長・越智光夫、広島県広島市）大学院医系科学研究科の吾郷由希夫教授、大阪大学（総長・西尾章治郎、大阪府吹田市）大学院薬学研究科の中川晋作教授、筑波大学（学長・永田恭介、茨城県つくば市）医学医療系の広川貴次教授、一丸ファルコス株式会社（社長・安藤芳彦、岐阜県本巣市）の坂元孝太郎 開発 2 課長らの研究グループは、統合失調症の認知機能障害を回復する新薬になり得る脳移行性の皮下投与型ペプチドナノ製剤の開発に成功した（図 1）。

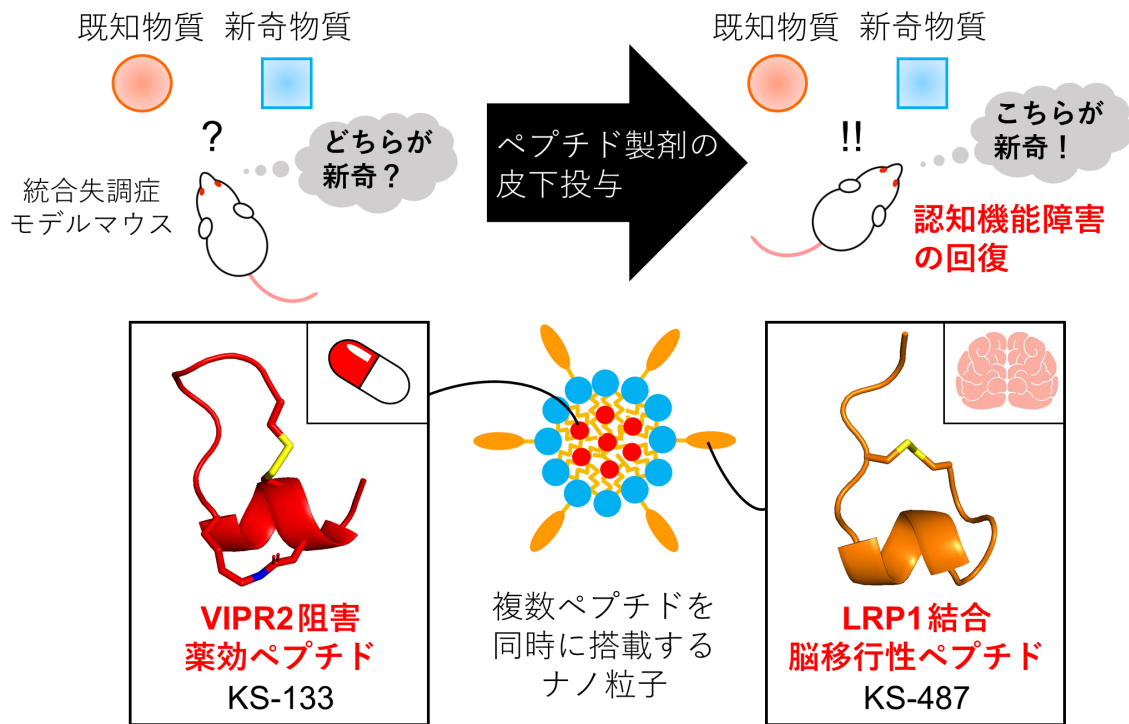


図 1. 本研究の概念図

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る。既存薬は、神経伝達物質の調節に関わるメカニズムを有するもののみであり、その治療効果は限定的であり、特に認知機能障害に対する効果が乏しい。近年、神経ペプチド受容体VIPR2の過剰な活性化が統合失調症の発症に関与することが臨床研究および非臨床研究で明らかとなり、新たなメカニズムの統合失調症治療薬につながることを期待されている。本研究グループは、これまでにVIPR2を選択的に阻害するペプチドKS-133を見出していたものの(*Front Pharmacol* 2021, 12:751587)、脳への移行性が低いことが課題であった。

本研究では、KS-133を脳に送り届けるためのナノ製剤化を検討した。血液脳関門に発現するLDL受容体関連タンパク質のLRP1は、物質を血中から脳組織に移行させる働きがある。本研究グループは、これまでにLRP1に結合するペプチドKS-487を見出していた(*Biochem Biophys Res Commun* 2022, 32:101367)。そこで、1. LRP1とKS-487の複合体の構造解析を分子動力学シミュレーションで実施、2. その構造を元にKS-487を表面に提示するナノ粒子をデザイン、3. バイオイメージング試験で皮下投与されたKS-487提示ナノ粒子が脳に移行することを確認、4. KS-487提示ナノ粒子にKS-133を内包させたペプチド製剤を調製し、その効果を動物モデルで確認した。これらの結果、KS-133とKS-487を同時に搭載するナノ粒子が、KS-133を脳に効果的に移行させ、動物モデルの認知機能障害を健常レベルまで回復させることが分かった(図2)。

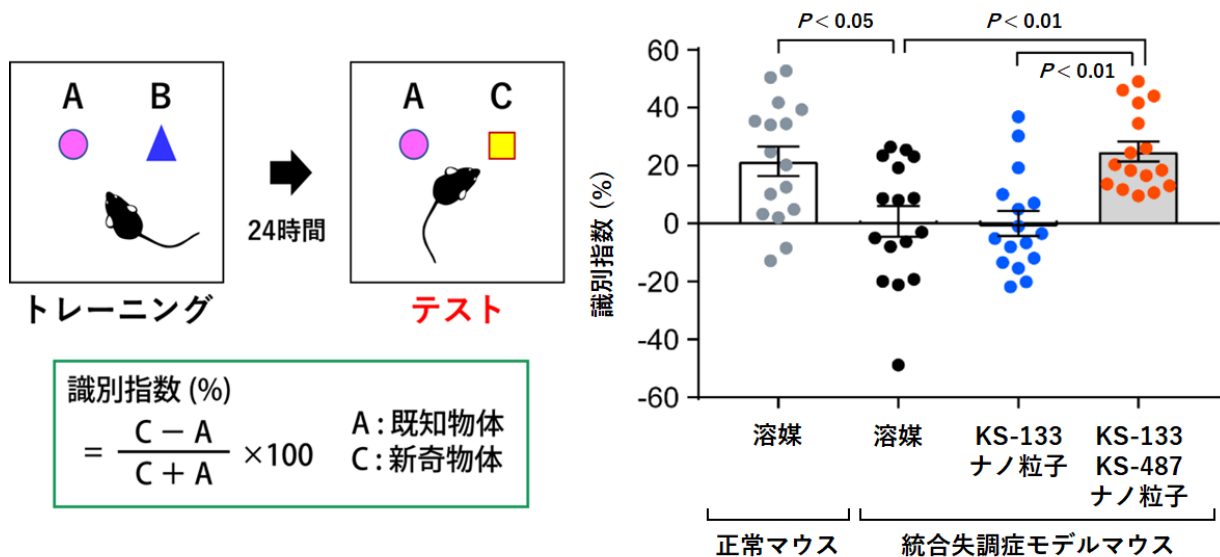


図 2. 統合失調症モデルマウスでの認知機能を評価する試験。マウスは新しい環境や物体を積極的に探索する習性をもつ。マウスに二つの新しい物体 A と B を探索させて、記憶させる。24 時間後に既知物体である B を新しい物体 C に置き換えて、マウスが物体 C をどれだけ探索するかを計測することで、マウスの物体認知、学習・記憶能力を解析する。物体 A と C の総探索時間のうち、どれだけ物体 C を探索していたかを調べる識別指数を用いて評価する。数値が高いほど認知機能が高いことを意味する。統合失調症モデルマウスの識別指数は、VIPR2 選択的阻害ペプチド KS-133 を内包し、中枢移行性ペプチド KS-487 を提示するナノ粒子の投与によって、正常マウスと同等レベルに回復する。

本研究成果は、アメリカ化学会発行の生物・化学系のトップジャーナル「JACS Au」(アメリカ化学会発行)のオンライン版に 2024 年 6 月 20 日に掲載された。なお、本研究は、文部科学省科研費 基盤研究(A) (23H00551)、基盤研究(B) (20H03392)、挑戦的研究(開拓) (22K18440)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) (JPMJTR22U1)、AMED 橋渡し研究プログラム (JP22ym0126809)、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) (JP18am0101114、JP23ama121052、JP23ama121054)、公益財団法人発酵研究所、公益財団法人上原記念生命科学財団、ならびに北陸先端科学技術大学院大学超越バイオメディカル DX 研究拠点、生体機能・感覚研究センター、広島大学トランスレーショナルリサーチセンターの支援などのもで行われたものである。

【今後の展開】

本ペプチド製剤は、VIPR2 阻害という既存薬とは全く異なるメカニズムを有しており、アンメットメディカルニーズである統合失調症の認知機能障害を対象とした新薬になることが期待される。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、本ペプチド製剤の有効性と安全性を確認し、統合失調症の新しい治療薬として開発を進めていく。

【論文情報】

掲載誌：JACS Au (アメリカ化学会誌)

論文題目：Cyclic Peptide KS-133 and KS-487 Multifunctionalized Nanoparticles Enable Efficient Brain Targeting for Treating Schizophrenia

著者：Kotaro Sakamoto*, Seigo Iwata, Zihao Jin, Lu Chen, Tatsunori Miyaoka, Mei Yamada, Kaiga Katahira, Rei Yokoyama, Ami Ono, Satoshi Asano, Kotaro Tanimoto, Rika Ishimura, Shinsaku Nakagawa, Takatsugu Hirokawa, Yukio Ago*, and Eijiro Miyako*

掲載日：2024 年 6 月 20 日

DOI：https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00311

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学
先端科学技術研究科 物質化学フロンティア研究領域
准教授 都 英次郎 (みやこ えいじろう)
〒923-1292 石川県能美市旭台1-1
TEL: 0761-51-1540
E-mail: e-miyako@jaist.ac.jp

国立大学法人広島大学
大学院医系科学研究科 細胞分子薬理学
教授 吾郷 由希夫 (あごう ゆきお)
〒734-8553 広島県広島市南区霞1-2-3
Tel: 082-257-5640
E-mail: yukioago@hiroshima-u.ac.jp

一丸ファルコス株式会社
開発部 開発2課
課長 坂元 孝太郎 (さかもと こうたろう)
〒501-0475 岐阜県本巣市浅木318-1
Tel: 058-320-1017 Fax: 058-320-1060
E-mail: sakamoto-kotaro@ichimaru.co.jp

<報道(広報)に関すること>

国立大学法人北陸先端科学技術大学院大学 広報室
TEL: 0761-51-1031、FAX: 0761-51-1025
E-mail: kouhou@ml.jaist.ac.jp

国立大学法人広島大学 広報室
TEL: 082-424-4383、FAX: 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

国立大学法人大阪大学 薬学研究科 庶務係
TEL: 06-6879-8143、FAX: 06-6879-8154
E-mail: yakugaku-syomu@office.osaka-u.ac.jp

国立大学法人筑波大学 広報局
TEL: 029-853-2040、FAX: 029-853-2014
E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

一丸ファルコス株式会社 開発部開発2課 課長 坂元 孝太郎
Tel: 058-320-1017 Fax: 058-320-1060
E-mail: sakamoto-kotaro@ichimaru.co.jp