



中枢神経系疾患治療薬の創製に向けた評価系の構築 と行動薬理学的研究 [論文要旨及び審査の要旨]

著者	仲子 友和
発行年	2015-03-23
学位授与機関	関西大学
学位授与番号	34416乙第483号
URL	http://hdl.handle.net/10112/9145

[48]

氏 名	仲 子 友 和
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学 位 記 番 号	博第 483 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 27 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	中枢神経系疾患治療薬の創製に向けた評価系の構築と行動薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	主 査 教 授 長 岡 康 夫 副 査 教 授 上 里 新 一 副 査 教 授 福 永 健 治 専門審査委員 准教授 下 家 浩 二 専門審査委員 准教授 住 吉 孝 明

論 文 内 容 の 要 旨

《概要》

新薬の候補化合物を探索する創薬研究では、ヒトにおける薬効をできるだけ正確に予測する評価系が必要不可欠である。近年、分子生物学の発展を基盤として、受容体を強制発現させた細胞を用いる *in vitro* 評価やノックアウトマウス作製の技術が発達し、各種疾患に対する治療薬の開発に繋がっている。しかしながら、血圧や血糖値のように容易に数値化できる評価対象がある疾患とは異なり、中枢神経系疾患は動物の行動パターンの変化を治療効果と結びつける必要があり、ヒトでの薬効を正確に予測できるモデルの作製は困難である。行動薬理学は生得性行動や学習性行動に対する薬物の作用を研究することを目的としており、各種中枢神経系疾患の動物モデル作製に応用されている。しかしながら、①既存薬の薬効をもとに作製された評価系において、新規作用機序を有する化合物の薬効を評価することには限界がある、②脳の発達がげっ歯類とヒトとでは大きく異なっていることから、げっ歯類における有効性は、ヒトにおいて再現性が乏しいといった課題が存在する。申請者は、新規作用機序を有する化合物の抗精神病作用を検証するための統合失調症モデルの作製および評価、ならびにヒトに類似した認知機能障害、および自閉症スペクトラム障害(ASD: Autism spectrum disorder)様行動を発現する動物モデルの構築を目指し、げっ歯類や非ヒト霊長類(NHP: Non-human primate)を用いた行動薬理学的研究を行った。その結果、申請者が開発した動物モデルを活用することにより、統合失調症の認知機能改善に有効な世界初のコンセプトである選択的 M_1/M_4 受容体部分作動薬と選択的ムスカリン M_4 受容体作動薬の開発に成功した。

この研究で得られた結果は、抗精神病薬の開発に必須である行動薬理学的評価に新規の知見を与えるものであり、今後、当該医薬品の探索や開発研究の進展に寄与することが期待される。

《各章の要旨》

第1章では、新規ムスカリン受容体作動薬の創製とその行動薬理学的研究について論じている。既存の統合失調症の治療薬は全てドパミン D₂ 受容体拮抗作用に基づき陽性症状に対して改善作用を示すものの、陰性症状や認知障害への効果が少ないこと、ドパミン神経の過剰な抑制によるパーキンソン病様の錐体外路症状の発症、治療抵抗性患者が存在することなどが問題とされ、これらの問題を解決し得る新規作用機序に基づく治療薬が求められている。申請者は、ムスカリン受容体サブタイプ選択性のある化合物の取得を目指して構造活性相関研究を行った結果、世界初のコンセプトである選択的 M₁/M₄ 受容体部分作動薬 **1** と選択的ムスカリン M₄ 受容体作動薬 **2** を見出した。各種げっ歯類動物モデルを用いてこれらの化合物の評価を行った結果、M₄ 受容体作動性は部分的であっても、ラットの methamphetamine 誘発運動過多モデルにおいて抗精神病様作用を示すことを明らかにした。また、M₁/M₄ 受容体部分作動薬 **1** は、既存抗精神病薬である risperidone との併用により抗精神病様作用が相乗的に増加した。さらに、既存薬により惹起されるカタレプシーがムスカリン受容体完全作動薬 xanomeline の併用により有意に増強された一方で、部分作動薬 **1** は増強しないことを明らかにした。また、カニクイザルを用いた一般症状観察を行った結果、xanomeline が嘔吐や傾眠といった副作用を惹起した一方で、部分作動薬 **1** では評価に用いた全ての個体においてこれらの症状が認められないことが示された。

第2章では、コモンマーモセットを用いた認知機能障害モデルの作製について論じている。統合失調症の主症状の一つである認知機能障害は、病態モデルを用いてヒトでの薬効を予測することが困難な疾患の一つである。げっ歯類を用いた認知機能障害モデルで既存の D₂ 受容体拮抗薬を評価すると、臨床結果と異なり認知機能障害が改善する。そこで申請者は、その理由として認知機能に関与する脳部位である前頭前皮質(PFC: Prefrontal cortex)がげっ歯類では未発達であることに着目し、PFC がげっ歯類と比較して発達しており、さらにその発達がヒトに類似した動物種である NHP を用いた認知機能障害モデルを作製すれば正確な認知機能評価を実施できると考え、モデル作製した。臨床試験でも広く用いられており、タッチパネルを使用することを特長とする認知機能評価法である CANTAB、および小型で取り扱いが容易な NHP であるコモンマーモセットを組み合わせることで汎用性の高いモデルになると期待して検証した結果、空間作業記憶課題において、NMDA 受容体阻害薬である ketamine により障害が認められることを明らかにした。さらに、認知機能障害改善作用が多く報告されているドパミン D₁ 受容体作動薬によって、ketamine 誘発認知機能障害が改善されることを明らかにしている。

第3章では、コモンマーモセットを用いた自閉症スペクトラム障害モデルの作製、および非定型抗精神病薬 lurasidone の作用検討について論述されている。コモンマーモセットはげっ歯類に比べて PFC が発達しているにもかかわらず、体格が小柄で取り扱いが容易であるため、種々の中枢神経疾患の動物モデルに応用できる。そこで、著者は動物モデルの作製が困難である ASD のモデルへと応用した。発達障害である ASD は、社会的相互性の障害、および反復的・限定的な関心・行動といった中核症状と、注意機能障害や多動などを始めとする周辺症状とからなる。これまでの研究では主にげっ歯類を用いた社会的相互性障害モデルが使用されているが、げっ歯類では ASD を患っている乳幼児(ASD 児)に特徴的な、他者の指差しや視線に対する反応を検出することができない。ASD において

PFC の機能障害が関与するという報告と併せて考えると、NHP を ASD モデルに用いることはヒトの病態に近いモデル作製に繋がると期待される。ASD モデルとして、ASD 児に特徴的な共同注視(JVA: Joint visual attention)機能（相手の指差しに反応する機能）の低下に着目した。まず、マーモセットの JVA 機能を簡便に測定する装置を開発し、評価者の指差しを合図とした条件付けを行った。その結果、マーモセットも他の NHP と同様に JVA 機能を有することが示された。さらに、ketamine により JVA 機能障害が認められること、およびラットの PFC においてグルタミン酸遊離を亢進させることが報告されている抗精神病薬 lurasidone が、ketamine 誘発性の JVA 機能障害を改善することを明らかにした。また、作製したモデルの妥当性を検証するため、指差しの代わりに電球を合図とした条件付けを行った結果、ketamine による有意な障害が認められなかったことから、ketamine は注意機能の障害や健忘を惹起したのではなく、JVA 機能を特異的に障害したことを明らかにしている。

論文審査結果の要旨

本論文の研究において申請者は、各種動物を用いた薬理モデル実験系を作製し、それらを組み合わせることによって、新規作用機序を有する抗精神病薬である、ムスカリン M₄ 受容体部分作動薬の開発に成功している。当薬剤は既存薬と併用すると相乗的に抗精神病作用を増強する一方で、副作用であるカタレプシーには相乗的な作用を示さないなど、優れた特性を有することも明らかにしている。また、申請者はヒトにおける薬効予測が困難である認知機能障害や ASD といった疾患について、コモンマーモセットを用いた汎用性の高い動物モデル実験系の作製に成功している。申請者の開発した動物実験系を用いた研究で得られた知見は、学術的価値が高く、また、アンメットメディカルニーズが高い統合失調症や ASD などの中枢神経系疾患における新規治療薬の開発に繋がることが期待されるなど、その有用性も極めて高い。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。