

## ドラッグリポジショニングによる抗うつ薬のグリア創薬研究

竹林 実

熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学講座

### 【研究の背景】

モノアミンに特異性の高い SSRI などによる薬物治療を行ったうつ病患者の 20-30%は治療抵抗性である。三環系抗うつ薬は、1950 年代に偶然発見されたプロトタイプ抗うつ薬であるが、今なお入院が必要な重症例には SSRI よりも治療上有効とする報告があることや、双極性障害において SSRI よりも躁転のリスクが高いことなどから、三環系抗うつ薬にはモノアミン神経以外にも治療効果に関与するユニークな薬理作用が存在する可能性が考えられる。

研究代表者は、三環系抗うつ薬がグリアにおいて Lysophosphatidic acid (LPA) 1 受容体を直接的な標的として、アゴニスト活性により神経栄養因子を産生し治療効果に関与する可能性を世界で初めて明らかにした。さらに、うつ病モデルマウスにおいて、LPA 誘導体である LPA1 受容体アゴニスト化合物をマウス脳内に投与することで、抗うつ薬様作用を示すことを明らかにした(投稿中)。

しかしながら、LPA1 受容体アゴニストとして身体疾患を含めて臨床応用されている薬物はまだなく、既存の LPA1 受容体活性をもつ化合物の多くは LPA (内因性リガンド) の構造類似体であり、特異性に乏しく、さらに末梢から投与しても分解されてしまい中枢移行性がないため、これらをリード化合物として抗うつ薬候補化合物を合成・創出することは困難である。

### 【目 的】

本研究では、LPA1 受容体アッセイ系を確立し、既存薬の中で網羅的に LPA1 受容体アゴニスト活性の有無について検証し、候補が見つければ、うつ病モデルマウスにおける抗うつ薬様効果の有無を検証し、ドラッグリポジショニングによる抗うつ薬の創薬を目指すことを目的とする。

### 【方 法】

既存薬から新規抗うつ薬候補となる LPA1 受容体作動薬を特定するために、In vitro での高感度 LPA1 受容体アッセイ系を 2 種類使用して、1 次および 2 次クリーニングを行い、さらに in vivo 試験を行い最終的な候補化合物を絞り込む。

### 【結 果】

G タンパク質共役受容体を同じアッセイ系で高感度かつ高精度に検出することが可能な TGF $\alpha$  切断アッセイおよび  $\beta$  アレスチンアッセイ[Nat Methods (2012)]を導入し、LPA1 受容体を含む LPA1-6 受容体の全てのサブタイプの受容体活性が同一のプラットフォームで評価できる1次及び 2 次スクリーニングアッセイ系を確立した。LPA1 受容体アッセイ系に関して、スクリーニングの精度に関するバリデーションを行い、Z' 値(精度を表す指標. 0.5 以上で合格)で 0.8 を超える値を得た。

コルチコステロン慢性投与によるうつ病モデルマウスを作成し、体重・食事量の減少、血中コルチコステロン濃度の上昇、デキサメサゾン抑制試験の非抑制などの臨床症状に加えて、強制水泳試験、ショ糖嗜好試験、新奇環境摂食抑制試験(NSFT)、オープンフィールド試験(OFT)などを用いた行動試験によりうつ病モデルの妥当性を検討し確立した。

マウス海馬にカニューレを留置し、浸透圧ポンプを皮下に埋め込み、LPA1 受容体アゴニスト活性をもつ化合物 X をこの

方法で投与することで、抗うつ薬様行動が見られることを明らかにした。高感度のLPA受容体アッセイ系および抗うつ効果が評価できる行動実験系を確立した。

約1600種類の既存治療薬を、東京大学創薬機構の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)を通じて申請し、供与が承認され、約1600種類の既存薬の提供をうけた。そのライブラリーを用いて、LPA1受容体アッセイの一次スクリーニングおよび二次スクリーニングを行い、約30化合物がヒットした。

### 【考 察】

LPA1受容体アッセイの2段階のスクリーニングを行い、想定以上の数の化合物がヒットした。現在、該当する既存治療薬の対象疾患や中枢移行性なども考量して、数個の化合物に絞り込みを行っており、今後in vivoうつ病モデルで検討予定中である。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今後、LPA1受容体活性を有する既存治療薬が抗うつ薬の候補として見つければ、臨床試験への速やかな導入が可能となり、臨床的意義や貢献度は高いと考えられる。