レアバリエント (rare variant) から迫る 精神疾患の病態解明と創薬研究

大阪大学大学院薬学研究科
薬剤学分野

吾郷由希夫

*Elucidation of pathology and drug development for psychiatric disorders
by focusing on rare variants*

Yukio Ago

Laboratory of Biopharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

プロフィール

2001年 大阪大学 薬学部薬学科 卒業

2003年 大阪大学 大学院薬学研究科

修士課程 修了

2005年 同科 博士課程 中退／

大阪大学 大学院薬学研究科 助手

2007年 大阪大学 大学院薬学研究科

助教(8月 大阪大学 博士号(薬学))

2010-13年 (独法)理化学研究所 分子

イメージング科学研究中心

客員研究員(兼任)

2013-15年 カリフォルニア大学 ロサン

ゼルス校精神医学 客員教員(兼任)

2018年 大阪大学 大学院薬学研究科

准教授

同科 附属創薬センター(兼任)

大阪大学 国際医工情報センター

(兼任)

(受賞)

2010年 日本薬学会近畿支部奨励賞

2011年 アジア神経精神薬理学会

Fellowship Award

2012年 日本神経化学会奨励賞

2013年 日本神経精神薬理学会学術

奨励賞

2014年 日本薬理学会学術奨励賞

2014年 大阪大学総長表彰および総長

奨励賞

2016年 GPCR 研究会松尾研究奨励賞

2016年 JSNP Excellent Presentation

Award for CINP 2016

(あごう ゆきお)

1. はじめに

精神疾患、発達障害、認知症等の脳・神経系疾患の発症や治療・寛解機構は依然として解明されておらず、治療効果不十分や抵抗性症例のための新たな治療薬の開発も長年失敗が続いている。また脳には異物侵入防御機構である血液脳関門が備わっているため、静脈内投与や経口投与による全身循環血流を介した脳への薬物送達には限定的である。このため近年、効率的・効果的な脳内デリバリー法の開発に関する研究にも注目が集まっている。

このたび、本誌「若手研究者のひろば」に執筆する機会をいただいたが、筆者の専門は“神経精神薬理学”である。DDSの観点から俯瞰してみると、これまで精神疾患の創薬・薬物治療に関する研究を行ってきたなかで筆者が必要と感ずることは、「脳へのデリバリー」よりもさらに「脳部位特異的なデリバリー」あるいは「脳神経回路特異的なデリバリー」である。それは我々の脳では、各部位で多様な細胞が形態や機能を変化させながら互いに影響を及ぼし合い、またそれが神経回路を介してダイナミックなネットワークを形成し、複雑かつ綿密な機能を発現・制御しているからである。しかし、まだそれらを本誌で紹介できる十分な情報はない。そこで本稿では、精神疾患研究の現状について、筆者らの研究成果も含めながら紹介させてい

ただけると幸いである。

2. 統合失調症の遺伝子研究と モデル動物

統合失調症等の精神疾患は、既存薬の治療貢献度が限定的で、治療抵抗性症例が多いにも関わらず、新規機序の創薬は25年以上成功していない。その理由として、動物モデルを用いた従来の前臨床研究が、新規候補薬のヒト疾患での有効性と有害作用を十分に予測できない“lost-in-translation”の問題があげられる。ただし、ここで重要な点は、エビジェネティクス、体細胞変異、神経興奮・抑制不均衡等、予想される原因による脳の機能変調は、個々の脳細胞のレベルで起こることである。特に精神疾患の場合、脳の生組織にアクセスできないヒトで、細胞レベルの探索的研究を実施することは不可能である。このことからモデル動物を用いる研究が必要である。

一方臨床では、統合失調症に強い遺伝的背景が存在することが明らかとなっているが、ゲノムワイド関連解析(genome-wide association study: GWAS)からは、同定されたすべての一塩基多型の疾患リスクへの寄与は極めて小さく(オッズ比がほとんど1)、変異の生物学的な説明にはつながっていない。しかし最近、まれであるが強い影響力がある変異として、コピー数変異(copy number variants: CNVs)や両親に

若手研究者のひろば

図 ヒト 3q29 欠失を模倣したマウスモデル

(A) 12 週齢時のオスマウスの写真。(B) 体重変化。(C) 聴覚性驚愕反応試験での驚愕反応(左)とプレパルス抑制(右)。(D) 社会性行動試験。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. wild-type (WT)。プレパルス抑制とは、突然の音刺激(パルス)に対する驚愕反応が、刺激の直前に小さな音刺激(prepulse: PP)を差し挟むことにより抑制される現象のことを指す。統合失調症患者ではプレパルス抑制の減弱が認められ、注意障害や情報処理障害を反映すると考えられている。(文献1を一部改変)

はない *de novo* 変異の解析が、精神疾患の発症機序を、細胞、回路、個体の各レベルで解明し、その変異の上・下流等を含めて、多くの患者に共通する脳機能障害の機序の同定に結び付くものと期待されている。創薬の観点からも、主要な CNV (*de novo*, *non-de novo* を問わず)に基づく *in vivo* / *in vitro* モデルの構築は、創薬標的とすべき脳回路や分子の同定において、現在考えられる最も効果的なツールの 1 つである。

3. 3q29 欠失症候群

CNV は、染色体上の 1kb 以上にわたるゲノム領域が、通常 2 コピーのところ、1 コピー以下(欠失)、あるいは 3 コピー以上(重複)となる変異を指す。3q29 欠失症候群は、ヒ

ト染色体 3q29 領域の約 1.6Mb の欠失によって生じる染色体異常症で、全般的な発育不全とともに、神経発達障害や精神疾患が報告されている。3q29 領域欠失の神経発達障害や精神疾患に対するオッズ比は非常に高く、疾患との関連性が強く示唆されるが、その発症機構は不明である。筆者らは、3q29 欠失症候群患者にみられる欠失領域と相同なマウス *Bdh1* 遺伝子(16B2 部位)から *Tfrc* 遺伝子(16B3 部位)にわたる領域の欠失を導入した *Del(16Bdh1-Tfrc)/+* マウス(以下 Df/+ マウス)を用いて、3q29 領域の欠失による影響を解析した。その結果、Df/+ マウスでは、体重や脳重量の低下がみられ、さらに反復行動の増加、社会性行動の低下、そして注意機能や情

報処理機能の指標となるプレパルス抑制の減弱等の神経発達障害や精神疾患様の異常が観察された(図)¹⁾。また、既存抗精神病薬のリスペリドンによって、Df/+ マウスのプレパルス抑制の減弱が改善された。以上の結果から、ヒト CNV を模倣するマウスモデルが、精神疾患の病態解明や創薬の研究に応用できる可能性が示唆された。

4. おわりに

Common disease-rare variant 仮説に基づく研究から、CNV が統合失調症、自閉スペクトラム症等の強いリスク因子であることが支持されるようになった。この点は、精神疾患の病態解明や創薬において、iPS 細胞技術(特定の CNV を有するヒト患者由来 iPS 細胞)や遺伝子工学・ゲノム編集技術(ヒト化マウス)の有用性と妥当性を高めている。精神疾患の客観的診断バイオマーカーの確立はまだ発展途上ではあるが、現在の技術革新により、遺伝子、分子、細胞、画像、神経回路、行動等の多方面から診断体系が構築されつつあり、これは治療効果に直結する新しい評価基準の開発にもつながっていく。妥当性の高いモデル動物の作製、確度の高い標的分子の発見、低・中・高分子の脳への送達技術の開発、脳部位・神経回路特異的なデリバリー法の構築等の各要素が 1 つでも解決できれば、精神疾患の創薬・薬物治療戦略は大きく前進すると期待する。

文献

- 1) Baba M., et al., *Neuropsychopharmacology* (2019) doi: 10.1038/s41386-019-0441-5