

筋由来因子アイリシンによる 薬物依存症治療薬の開発

金沢大学 医薬保健研究域 薬学系
教授 金田 勝幸

2023年8月17日

新技術の概要

薬物依存症は、一旦やめてもストレスなどが引き金となり、薬物に対する渴望感が増大し、再び摂取してしまうことが繰り返される難治性精神疾患である。

運動により筋肉から分泌されるアイリシンが、マウスモデルにおいて、ストレスによるコカイン欲求増大を抑制することから、アイリシンの依存症治療薬としての応用が期待できる。

従来技術とその問題点

薬物依存症

- ・ 依存性薬物に対する強い渴望感から薬物を繰り返し摂取してしまう難治性の精神疾患
- ・ 世界で2億7000万人/年が不正薬物を使用
- ・ 1,500万～3,900万人が中毒患者もしくは「問題を抱えた薬物使用者」（国際連合広報センター）

ストレスと薬物依存症との関係

- ・ ストレスによってコカイン依存症患者における渴望感が増大
(Jobes *et al.*, 2011; Sinha *et al.*, 2000)
- ・ ヒトにおけるコカイン依存症の重症度はそれまで経験したストレス量に比例
(Mahoney *et al.*, 2013)
- ・ 自己投与ラットにおいて消去学習後にストレスを負荷することでヘロイン欲求が増大
(Shaham *et al.*, 1995)

→ストレスは薬物依存症の治療を困難にする要因

薬物依存症の治療にはストレスによる薬物欲求増大を抑制する方法の開発が必要

動物モデルでストレスによる薬物欲求抑制法を探索

社会的敗北 (Social Defeat;SD) ストレス

- ・ 攻撃性の高い大型マウス (ICRマウス) が試験対象マウスを攻撃
- ・ SDストレスによりコカインの報酬効果が増大 (Montagud *et al.*, 2015)
- ・ 急性SDストレス負荷によりコカイン欲求が増大

(Murata *et al.*, 日本薬学会第143回年会)

運動が持つ様々な影響

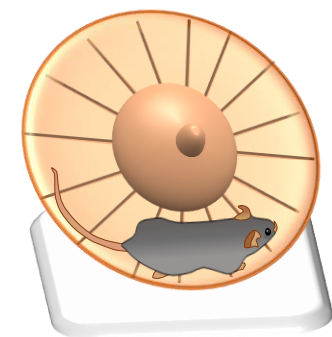
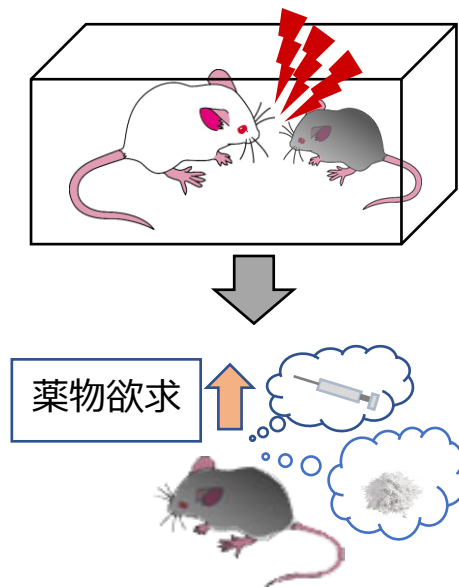
- ・ 軽度認知障害または認知症患者の認知機能低下が軽減 (Law *et al.*, 2020)
- ・ 思春期女性の抑うつ症状・ストレス反応が改善 (Nabkasorn *et al.*, 2006)
- ・ ヒトの大麻への渴望が減少 (Buchowski *et al.*, 2011)

Running Wheel (RW)

- ・ 齧歯類はエサなどの報酬がなくても自発的にRWを回転 (Meije and Robbers, 2014)



SDストレスによるコカイン欲求増大をRW回転運動が抑制するか？
また、どのようなメカニズムでコカイン欲求増大を抑制するか？



動物モデルでストレスによる薬物欲求抑制法を探索

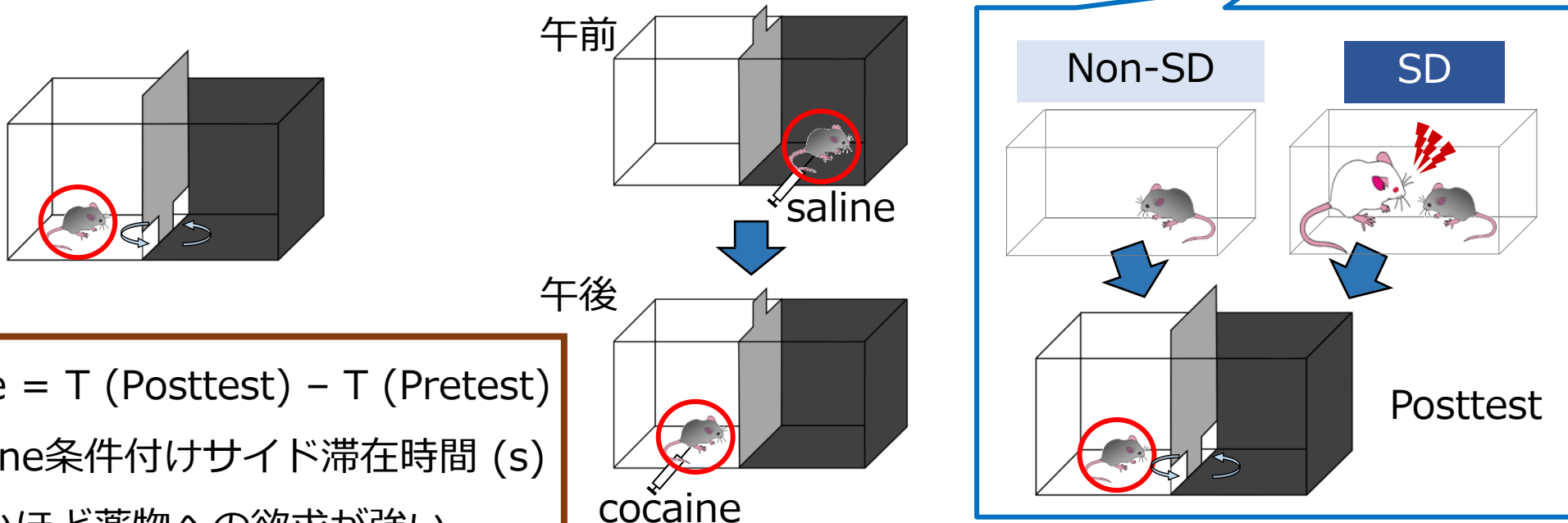
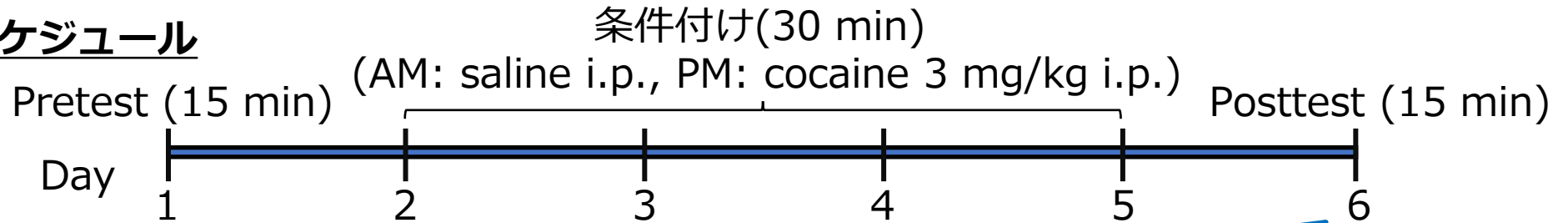
条件付け場所嗜好性 (CPP) 試験：薬物への欲求の程度を評価する試験

使用動物

試験マウス：雄性C57BL/6Jマウス(8-12週齢)

攻撃用マウス：雄性ICRマウス(8週齢以上)

実験スケジュール

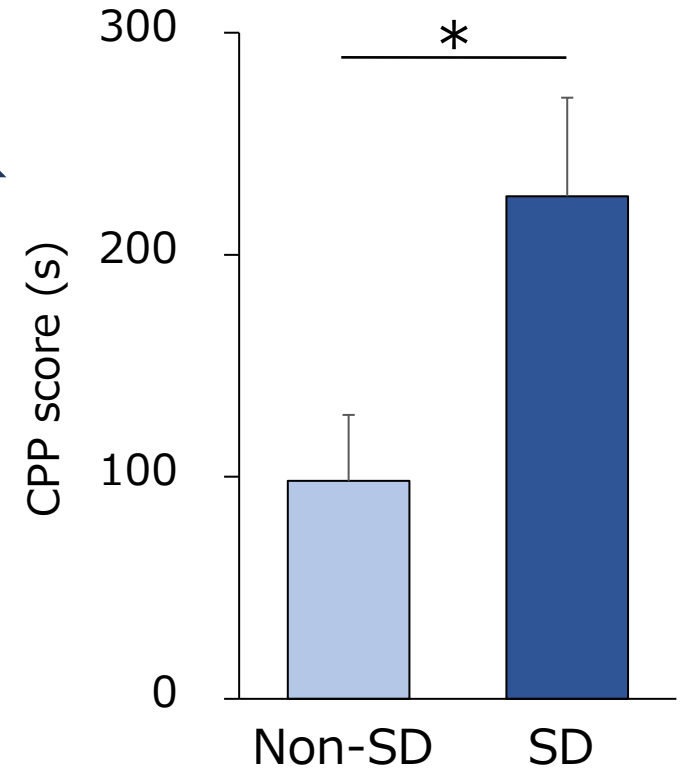
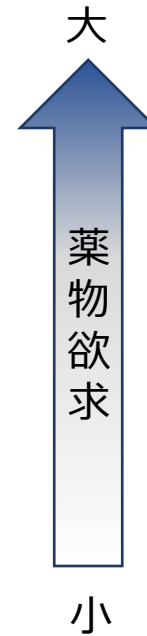
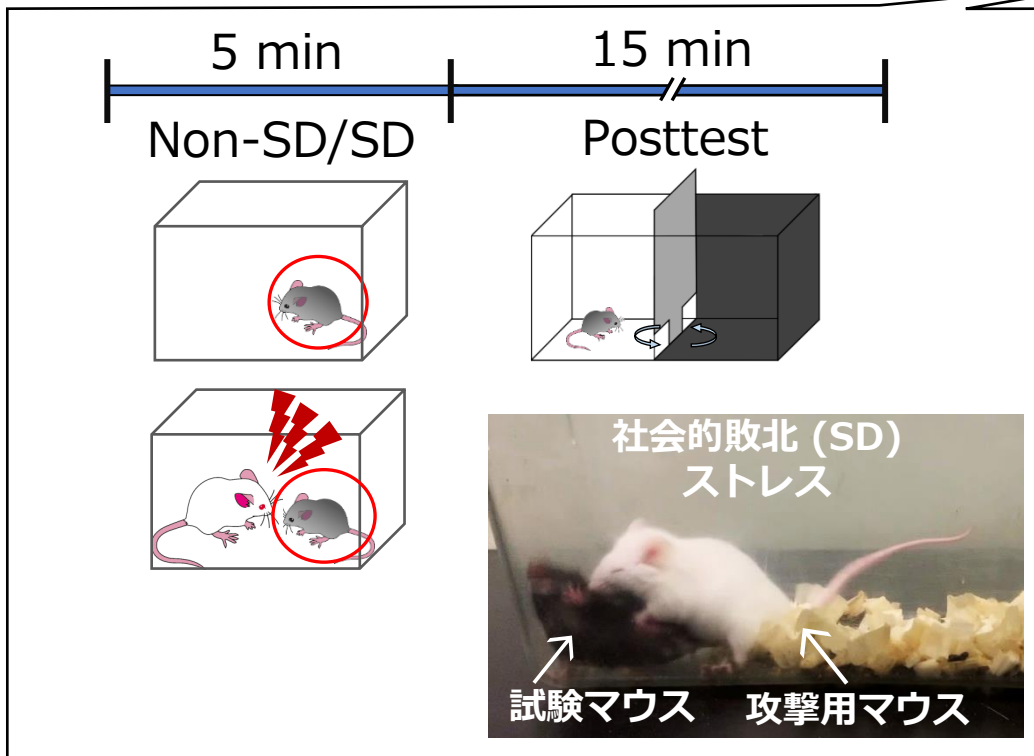
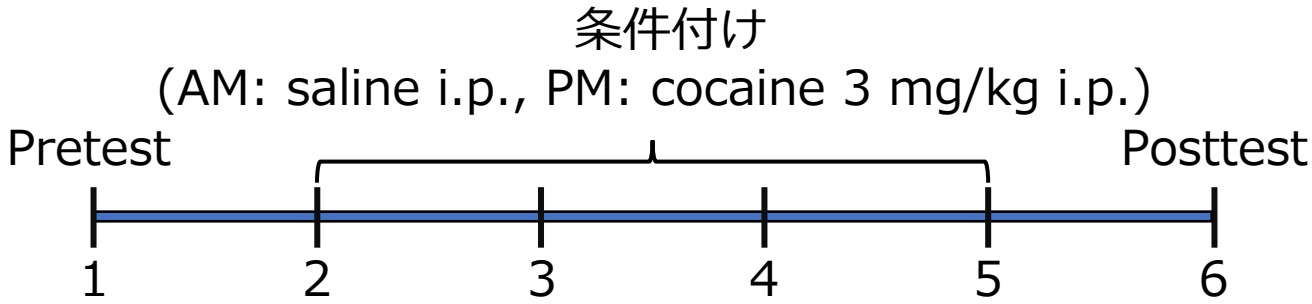


CPP score = T (Posttest) - T (Pretest)

T = cocaine条件付けサイド滞在時間 (s)

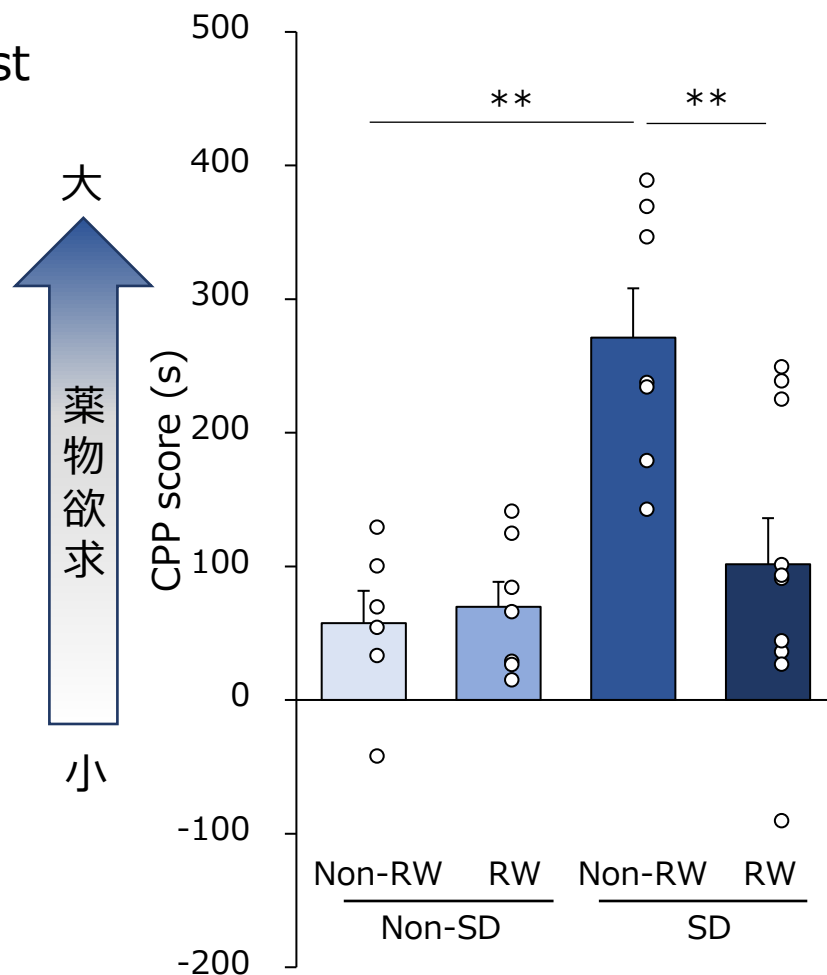
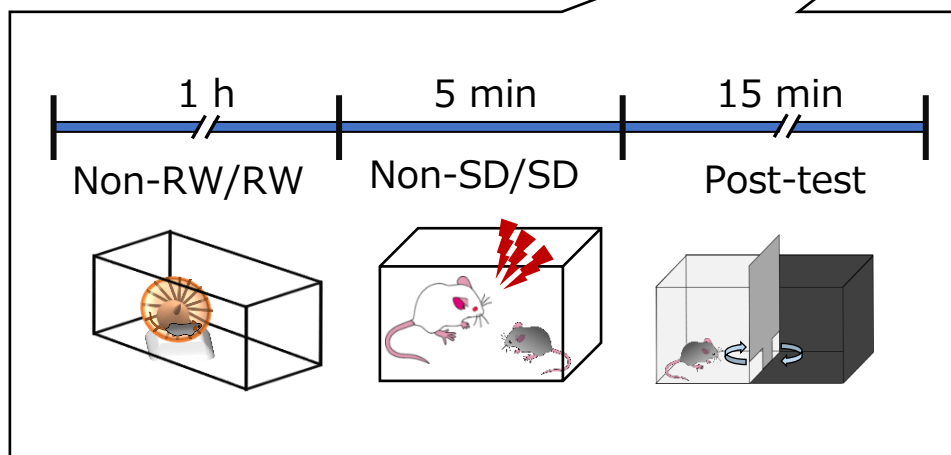
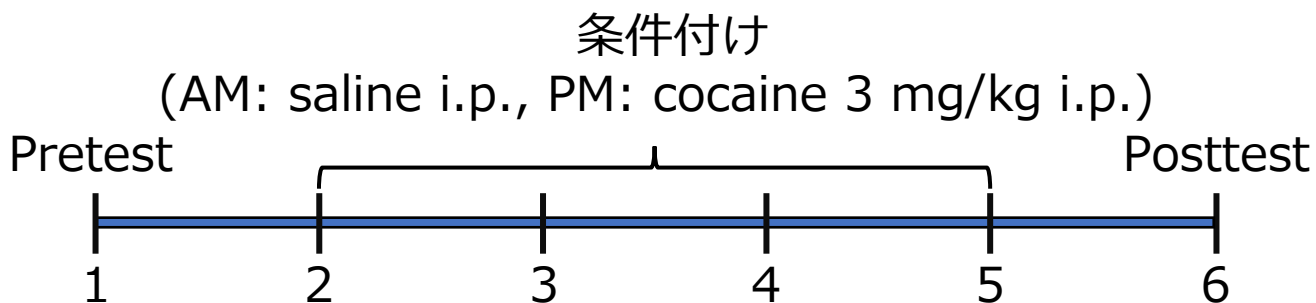
値が大きいほど薬物への欲求が強い

SDストレス負荷によってコカイン欲求は増大



* $P < 0.05$, Student's t -test, $n = 5$

運動はSDストレスによるコカイン欲求増大を抑制



** $P < 0.01$,
Two-way ANOVA with Holm-Sidak's *post-hoc* test,
 $n = 6 - 10$

アイリシン(Irisin)とその機能

- ・運動は骨格筋からミオカインの遊離を促進 (Pedersen and Febbraio, 2012; Calderón *et al.*, 2023)

アイリシン

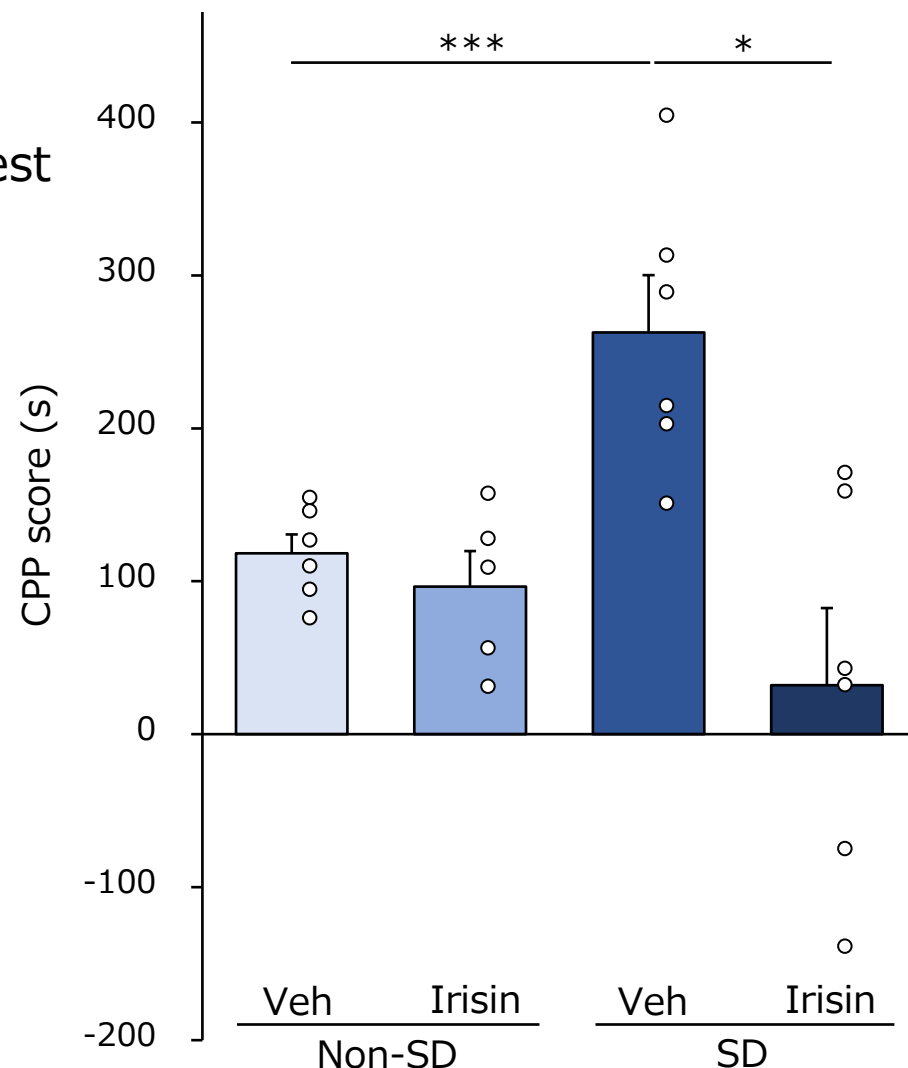
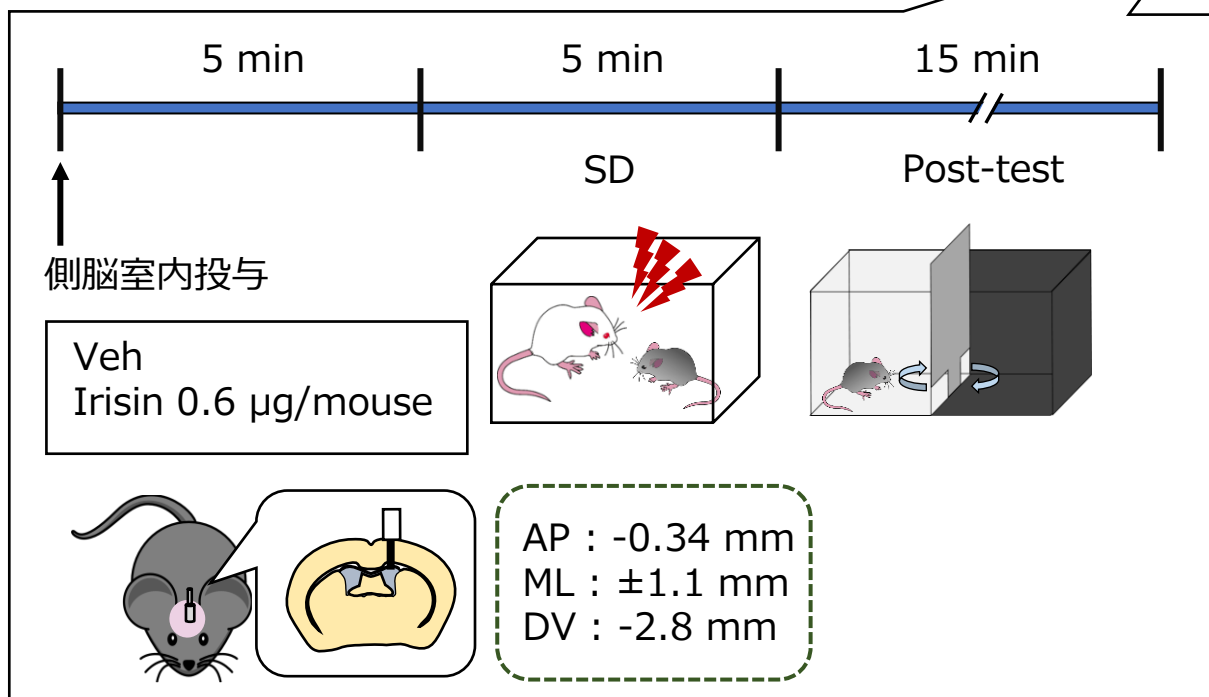
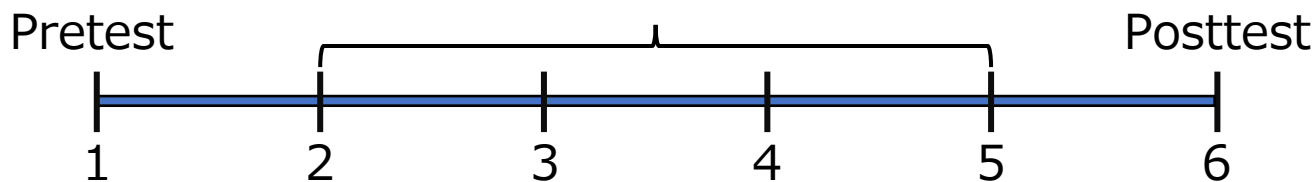
- ・分子量 約12500
- ・膜たんぱく質フィブロネクチンIII型ドメイン含有タンパク質5 (FNDC5) が切断されることで生成される運動誘発性ペプチドホルモン (Bostrom *et al.*, 2012)
- ・アルツハイマー病モデルマウスの記憶障害はFNDC5/Irisinの発現により改善し、運動と同様の効果を示す (Lourenco *et al.*, 2019)
- ・視床下部への投与によりエサへの欲求を減弱 (Ferrante *et al.*, 2016)
- ・側脳室内投与により抗不安・抗うつ作用を示す (Siteneski *et al.*, 2018)
- ・海馬への投与によりストレス誘発性の不安様行動と記憶障害を改善 (Farshbaf *et al.*, 2020)

運動によって遊離されるアイリシンがSDストレスによるコカイン欲求増大の抑制作用に関与するか？

アイリシン側脳室内投与はSDストレスによるコカイン欲求増大を抑制

条件付け

(AM: saline i.p., PM: cocaine 3 mg/kg i.p.)

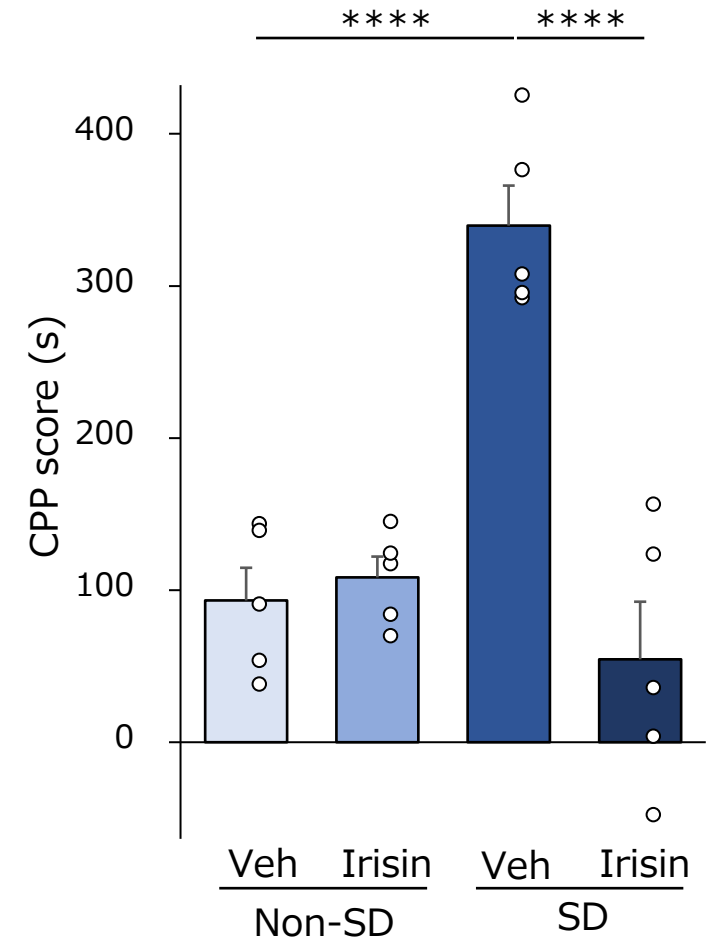
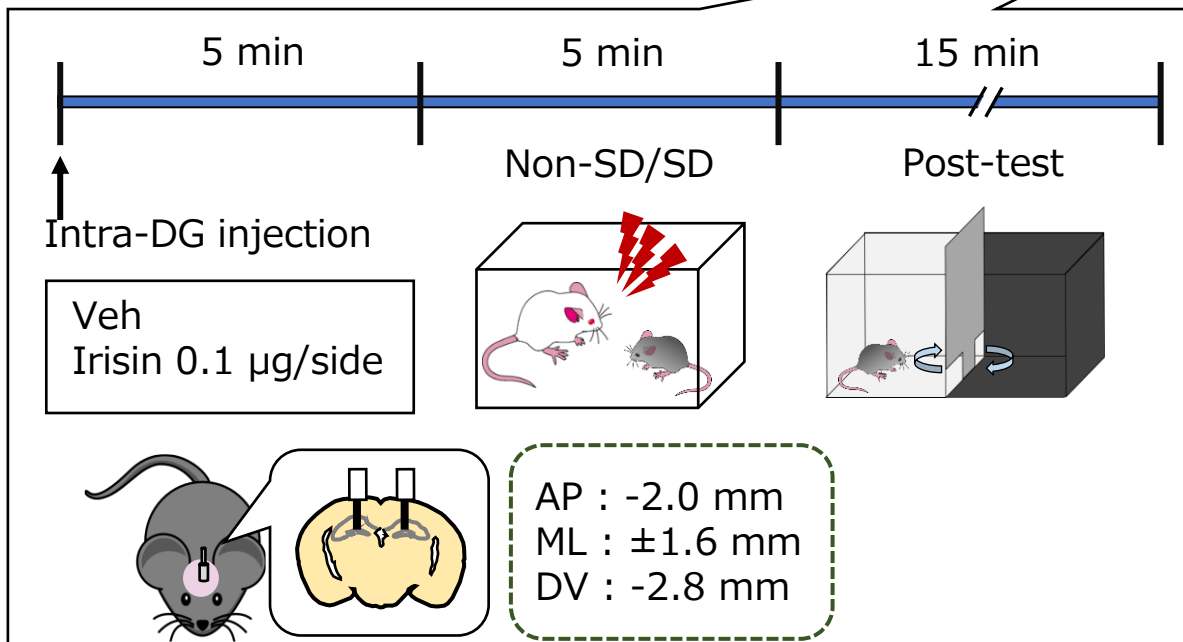
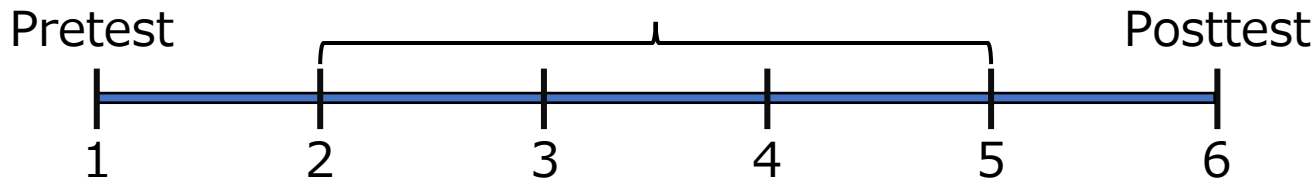


* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$,
Two-way ANOVA with Holm-Sidak's *post-hoc* test,
 $n = 5 - 6$

アイリシン海馬内投与はSDストレスによるコカイン欲求増大を抑制

条件付け

(AM: saline i.p., PM: cocaine 3 mg/kg i.p.)



**** $P < 0.0001$,
Two-way ANOVA with Holm-Sidak's *post-hoc* test, $n = 5$

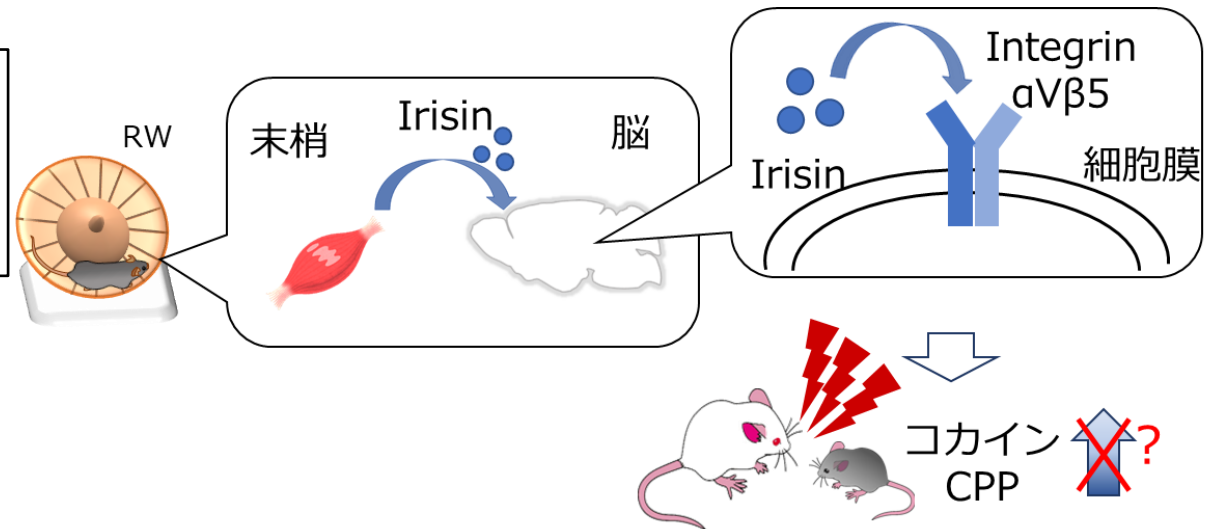
アイリシンの作用メカニズム

インテグリン (Integrin)

- 細胞表面に見られ、細胞内の細胞骨格と細胞外基質をつなぎ、主に細胞接着や遊走に関与している分子
- α 鎖と β 鎖の2つのサブユニットからなるヘテロダイマー
- α は18種類、 β は8種類のサブユニットが存在し、 $\beta 1$ サブファミリーや αV サブファミリーなど様々なサブユニットが脳に存在(Hynes, 2002)
- Irisinの受容体と考えられるIntegrin $\alpha V\beta 5$ に着目 (Kim *et al.*, 2018)
- Integrin $\alpha V\beta 5$ にIrisinが結合することでアデノシナーリン酸活性化プロテインキナーゼの活性化を誘導し、神経炎症の改善や神経細胞のアポトーシスを抑制 (Wang *et al.*, 2022)

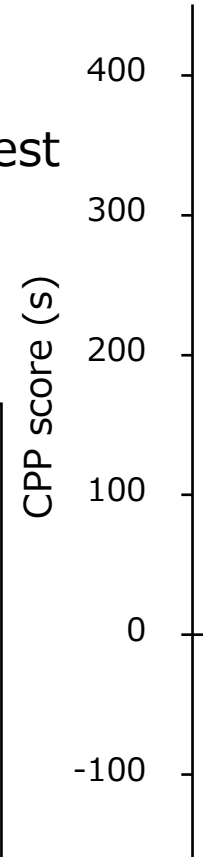
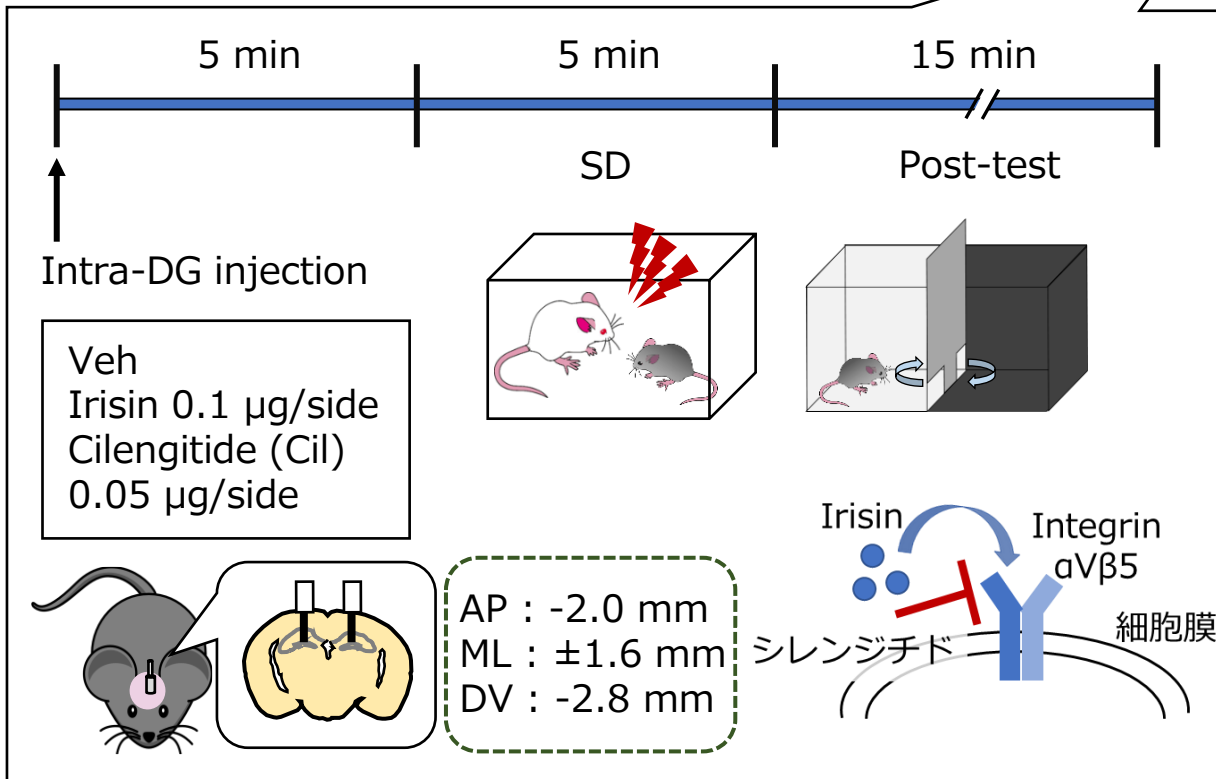
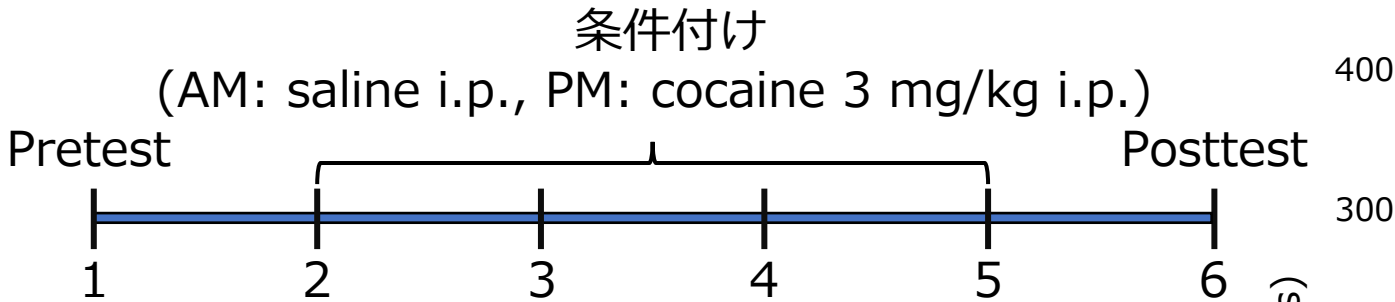
Cilengitide

- Integrin $\alpha V\beta 5$ の阻害薬
- Irisinによる脳出血後の神経保護機能を抑制 (Wang *et al.*, 2022)



運動によって遊離されるアイリシンがIntegrin $\alpha V\beta 5$ への結合を介してSDストレスによるコカイン欲求増大を抑制するか？

シレンジチドによりアイリシンの作用は抑制



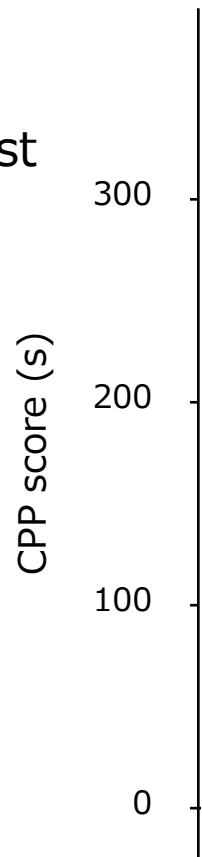
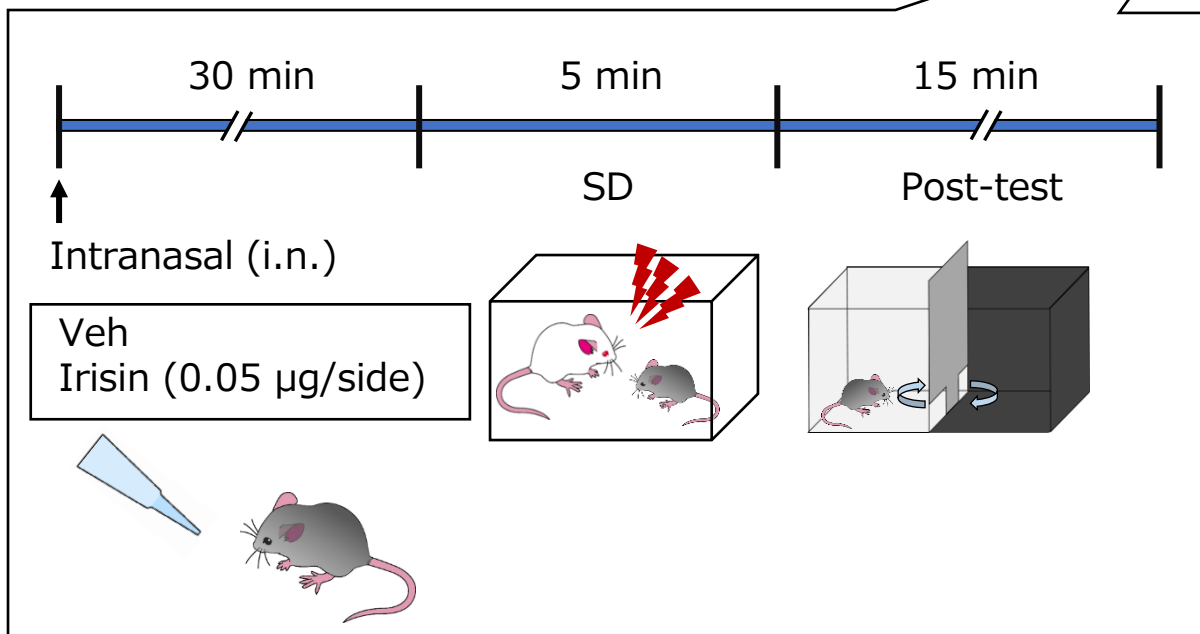
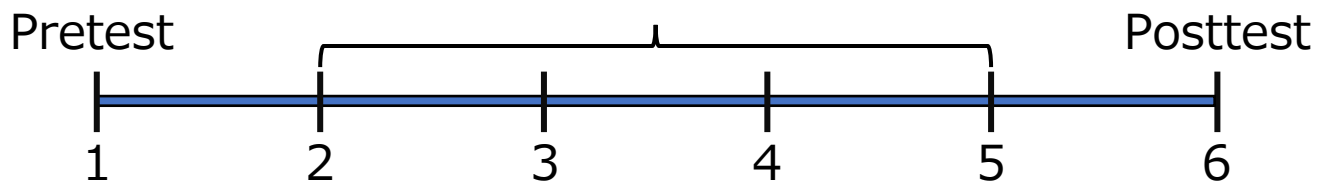
未公表のため
詳細データは
割愛

* $P < 0.05$,
Two-way ANOVA with Holm-Sidak's *post-hoc* test,
 $n = 6-7$

アイリシン経鼻投与はSDストレスによる コカイン欲求増大を抑制

条件付け

(AM: saline i.p., PM: cocaine 3 mg/kg i.p.)

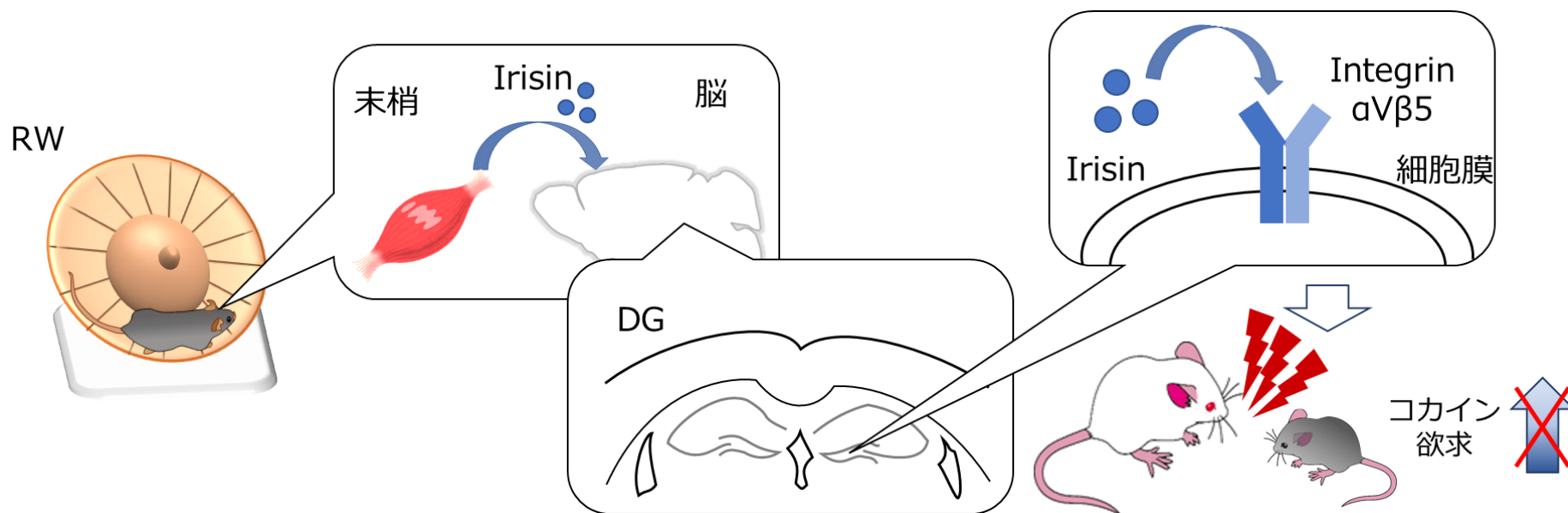


未公表のため
詳細データは
割愛

* $P < 0.05$,
Two-way ANOVA with Holm-Sidak's *post-hoc* test,
 $n = 7$

実験結果のまとめ

- 運動は急性SDストレス負荷によるコカイン欲求増大を抑制した
- アイリシンの側脳室内・海馬内投与はSDストレス負荷によるコカイン欲求増大を抑制した
- アイリシンの作用はシレンジチドによって阻害された
- アイリシンは経鼻投与により有効性を示した



運動により筋肉からアイリシンが遊離され、これが海馬のインテグリンに作用することで、SDストレスによるコカイン増大を抑制することが示唆された

新技術の特徴・従来技術との比較

- 運動により筋肉から分泌されるアイリシンがストレスによる薬物欲求増大を抑制する。
- 運動ができない場合でもアイリシンを摂取することで運動と同等な薬物欲求抑制作用が期待できる。
- 筋肉由来の内在性因子であるため、安全性が高いと考えられる。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 薬物依存症治療薬は未だ開発されていない。
- 認知行動療法や自助グループ等による薬物からの隔離が行われているが、十分な治療法とは言えない。
- 既存治療法がきわめて限定された現状において、アイリシンはストレスによる薬物再摂取を抑制できる、画期的な新薬となる可能性が期待できる。

想定される用途

- 医薬品（特に、ストレスによる薬物欲求増大を抑制する依存症治療薬）

ヒトでの推定有効量

マウスでの経鼻投与有効量 (0.1 μg /マウス) および
マウス (約0.45 g) ヒト (約1300 g) の脳重量から、

$0.1 \times 1300 / 0.45 =$ 約300 μg (0.3 mg) /ヒト
(頓服) と想定

実用化に向けた課題

- 今後、投与されたアイリシンが脳内で実際にどの程度分布するのかについての実験データを取得し、至適な用量の設定を行っていく。
- 実用化に向けて、ヒトでの臨床試験、安全性試験を実施する必要あり。

企業への期待

- 脳内に作用させる方法については、投与経路の工夫により克服できると考えている。
- アイリシンはタンパク（ペプチド）であるため、その合成技術を有する企業との共同研究を希望。
- 医薬品の開発経験があり、依存症を含む中枢疾患治療薬分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 薬物依存症の予防及び/
又は治療組成物
- 出願番号 : 特願2023-8429号
- 出願人 : 金沢大学
- 発明者 : 金田勝幸

お問い合わせ先

金沢大学ティ・エル・オー

TEL	076-264-6115
FAX	076-234-4018
e-mail	info@kutlo.co.jp