

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 精神神経疾患の改善を目的としたリーリン機能増強薬の開発
プロジェクトリーダー	: 田辺三菱製薬株式会社
所属機関	: 田辺三菱製薬株式会社
研究責任者	: 服部光治（名古屋市立大学）

## 1. 研究開発の目的

リーリンは正常な脳機能に必須の分泌タンパク質であり、その「機能低下」は様々な精神疾患に関与する。よって、脳においてリーリンタンパク質を増加させれば、精神神経疾患の発症や増悪を防げることが期待される。リーリンを増加させるには、これを特異的に分解する酵素の阻害剤が有効である可能性が高い。我々はリーリン分解酵素としてメタロプロテアーゼ ADAMTS-3 を同定した。本提案は、ADAMTS-3 を阻害する低分子化合物を探索し、精神神経疾患に対する画期的新薬として世に出すことが目標である。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

ADAMTS-3 阻害剤探索にあたり、ADAMTS-3 の成体における機能解析、副作用予測の観点から、ADAMTS-3 の薬剤誘導型ノックアウト(KO)マウスを作製し、重篤な異常を生じないことを確認した。また、ADAMTS-3 阻害による病態改善作用の予測を行うため、ADAMTS-3 KO マウスと最新型アルツハイマー病態モデルマウス(APP-KI マウス)との交配に着手した。上記遺伝子改変マウスの作製と並行し、ADAMTS-3 阻害剤の取得に向けたハイスループットのスクリーニング系を構築しパイロットスクリーニングを実施した。現在スクリーニングに向けた評価系の最終確認を行っている。またバイオマーカー探索として、高感度 LC-MSMS を用いたリーリン検出方法を検討している。

研究開発目標	達成度
①ADAMTS-3 阻害による副作用の予測	①ADAMTS-3 を脳特異的あるいは成体特異的に欠損させても、調べる限り、個体に異常は生じないことがわかった。達成度 100%
②ADAMTS-3 阻害による薬効の予測	②アルツハイマー病モデルマウスと成体特異的 ADAMTS-3 欠損マウスを交配し、今後の解析に十分な数のマウスをまもなく得られる見込みになった。一方、成体特異的欠損の条件検討が完了しておらず、統合失調症モデルの検討はできていない。合わせて、達成度60%
③有用なバイオマーカーの取得	③高感度 LC-MSMS を用いたリーリン断片の検出方法の検討を開始し、リーリン配列の検出カマッピング、試料中の断片検出検討を開始した。達成度30%。
④ADAMTS-3 阻害薬の取得	④ハイスループットの化合物評価系を構築した。パイロットスクリーニングを実施し、実際に阻害剤が取得できることを確認した。フルスクリーニングに向けた評価系の最終確認を行っている。達成度75%。

## ②今後の展開

ADAMTS-3 阻害薬のスクリーニングにより得られたヒット化合物を端緒に合成展開を実施し、医薬品として十分な活性、物性、安全性を備えた化合物を取得する。薬効の機序、病態への関与など、未解明な部分が残されているが、本研究期間中に得られた成果の活用、また、今後得られるであろうツール化合物、遺伝子改変動物やバイオマーカーの活用により、仮説検証の為の研究と、臨床応用の為の研究を両輪で進めていく。

## 3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

精神神経疾患におけるリーリン機能増強の治療への応用というコンセプトは興味深いが、短い実施期間を考慮しても、分子発現の評価という最も基本的な検討が達成されていない点は残念である。今後は、早急に分子発現に関するデータを得て、発展の方向性を見出すことが望まれる。