

飲酒を調節する新奇生体機序に作用するアルコール依存症治療薬の開発

佐々木努

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻

【研究の背景】

過剰飲酒は世界第 9 位の疾病負荷である。過剰飲酒対策として上市されている薬剤の効果は限定的で副作用を伴い、アルコール依存症に対する効果的な介入法がない。申請者は、飲酒のネガティブ・フィードバック制御を担う臓器連関・神経回路 (FGF21-オキシトシン-VTA ドーパミン系) を解明した (論文準備中)。また、アルコール依存症のマウスモデルを簡便に確立できるプロトコルを樹立した (論文準備中)。さらに、FGF21 誘導性の低分子化合物 (約 2,500 個) の探索を進めた。

【目 的】

申請者が発見した飲酒欲求を調節する新奇機序と探索中の同系を刺激する低分子化合物の最適化を進め、アルコール依存症に対する治療薬開発を目指す。

【方 法】

低分子化合物の FGF21 誘導能を、マウスの肝細胞株 (AML12) および初代培養細胞を用いて、Fgf21 プロモーター活性、培養上清中への FGF21 分泌量 (ELISA) により評価した。さらに、FGF21 誘導能の特異性を評価するために、RNAseq による網羅的な遺伝子発現解析を行った。さらに、化合物展開を進めるために必要な、探索系のヒト化に着手した。

【結 果】

FGF21 誘導能と特性が高い Hit 化合物を 5 つ、マウスの細胞において同定した。網羅的な遺伝子発現プロファイルから、5 つとも作用点異なることが推察された。用量-反応性も評価し、既知の FGF21 誘導性物質 (例えば、PPAR- α アゴニストであるベザフィブラート) よりも数桁レベルで性能が良い物質が Hit 化合物として同定することができた。

また、ヒト肝臓をモデル化した細胞株とヒト FGF21ELISA の評価系を確立した。

他方、化合物展開までは進むことができず、アルコール依存症モデルマウスにおける性能評価までは、まだ実施できておらず、今後取り組む予定である。

【考 察】

Hit 化合物を同定することができたが、構造-活性相関を解析するための化合物展開支援を受けている AMED-BINDS (創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム) から、化合物展開を始める前に探索・評価系をマウスからヒト化することを求められ、実験条件の最適化に時間を要した。しかし、目標であるアルコール依存症治療薬の開発のためには、実験系のヒト化はいずれ取り組まねばならなかったため、鋭意取り組んでいる。実験系はおおむね確立できたため、年度内には Hit-to-Lead を一定程度進めることができると推定している。

また、創薬の前に同定した FGF21 誘導性の食品成分 (希少糖・用途特許取得済) を用いた実験において、アルコール依

存症モデルマウスの依存症の発症の予防および依存症の是正効果を確認している(論文準備中)。そのため、「FGF21 誘導剤によるアルコール依存症への介入」という概念は、動物モデルにおいてある程度証明できており、より性能の高い低分子化合物を取得できれば、効果が得られることが期待される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

先述の通り、アルコール依存症には、効果的な治療薬がない。また、FGF21 に関しては、アナログや受容体作動薬の開発は進められているが、分泌促進薬(誘導剤)の開発の先行事例は 1 例のみである。既存の(あまり効果がない)アルコール依存症治療薬とは異なる作用点を有していることを踏まえると、将来的には有効な介入手段の一つとなることが期待される。

【参考・引用文献】

[関連特許]

国内出願番号:特願 2021-574140、国際出願番号:PCT/JP2021/3182、国際公開番号:WO2021/153718

発明者(佐々木努・松居翔)

発明の名称「線維芽細胞増殖因子 21 誘導剤、及びアルコール嗜好性又は単純糖質嗜好性を抑制するための組成物」

出願人(国立大学法人京都大学)

国内出願日 2020/1/31、国際出願日 2021/1/ 29、国際公開日:2021/8/5