

新規標的分子フロント阻害による 精神神経疾患の治療薬開発

New drug exploration by inhibiting FROUNT, an intracellular regulator of G protein-coupled receptor signaling, for the treatment of patients with neuropsychiatric disorders

東京理科大学
薬学部 薬学科 教授

東京理科大学
研究推進機構生命医科学研究所 准教授

齋藤 顕宜 寺島 裕也

Saitoh Akiyoshi

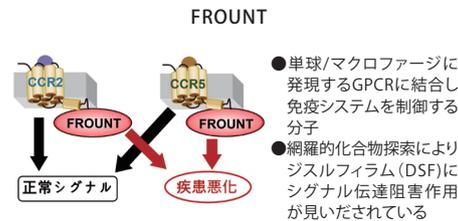
Terashima Yuuya

研究概要

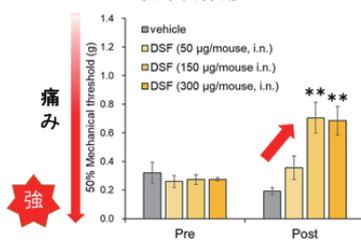
疼痛および不安症の増悪にはケモカインの関与が知られていますがケモカインを標的として承認された医薬品は存在しません。我々はケモカイン受容体のシグナル制御タンパクFROUNTを発見し、その機能阻害薬を探索した結果、既存経口嫌酒薬ジスルフィラムを見出しました。ジスルフィラムは、強力な抗がん作用に加え、既存薬と同等な抗不安作用を有しておりました。FROUNTは脳内興奮性伝達物質の濃度を制御し神経活動をコントロールする「グリオトランスミッション機構」における中心的な役割を果たすと考えています。現在、新規点鼻製剤を開発し、FROUNT阻害によるファーストインクラスの新薬を開発中です。

研究成果

FROUNT阻害剤と同定されたジスルフィラムの作用を動物モデルを用いて評価し、抗がん作用、鎮痛作用、抗不安作用を確認しました。疼痛緩和作用及び抗不安作用の標的部位である中枢への効率的な送達を可能とした新規経鼻製剤FN-02の開発に成功しました(特許出願中)。



ジスルフィラム(DSF)による鎮痛効果と抗不安作用

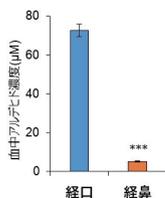


従来・競合との比較

- ジスルフィラム経口剤と比較して、経鼻製剤では、薬効を示す投与量において、血中アルデヒド濃度の上昇が認められず、安全域が広がった。
- 既存薬(ジアゼパム)と比較して、同等の治療効果を持ち、ふらつき・記憶障害のリスクが少ない。
- 既存薬(SSRI)と比較して消化器障害(悪心・嘔吐)が少ない。
- 既存薬(SSRI)と比較して即効性の抗うつ作用を示した。

ジスルフィラム(DSF)の経口投与と経鼻投与との比較

| 経路 | 最小薬効濃度 鎮痛作用 | 比率 | 最小薬効濃度 抗不安作用 | 比率 |
|----|----------------|------|-----------------|-------|
| 経口 | 600 mg/kg | 1 | 1000 mg/kg | 1 |
| 経鼻 | 7.5 mg/kg | 1/80 | 6.3 mg/kg | 1/159 |



ジスルフィラム(DSF)の経鼻投与では経口投与と比較して、同等の薬効を示す投与量による血中アルデヒド濃度の上昇は有意に低かった

想定される用途

ジスルフィラム経鼻製剤は既存薬に比べ効果が確かで安全域が確保され、即効性の抗うつ薬・抗不安薬となる可能性がある。

実用化に向けた課題

企業など研究パートナーに期待すること

- オプション契約下での薬事戦略相談、医師主導治験の支援
- 企業治験の実施

POINT

- 新規作用機序FROUNTに対する阻害薬としての既存経口嫌酒薬ジスルフィラムの特定
- 複数の動物モデルで抗うつ作用、抗不安作用、記憶改善作用を確認(Proof of Concept)、既存治療薬よりも早期に抗うつ作用を示す可能性を確認
- 不安にかかわる神経回路の抑制作用を確認(Proof of Mechanism)
- 知財ポートフォリオ戦略による新規製剤に関する出願(2024年9月)
- PMDAとの対面助言を経て吸入製剤(FN-01)のGLP安全性試験実施中

知的財産権

- ・特願2019-136756「精神・神経系の疾患又は症状を治療し予防し又は改善する剤」
- ・特許7365696「鎮痛剤及び鎮静剤」
- ・特許6836230, US1193172「がん又は炎症性疾患患者の予後を予測する方法」
- ・特許6732168, US10722480「がん微小環境又は炎症性微小環境の構成細胞の制御材」
- ・出願未公開「新規製剤」
- 活用した公的資金事業等の名称：
 - ・医療研究開発機構革新基盤創成事業(CiCLE)研究開発タイプ(2018-25)
 - ・革新的先端研究開発支援事業(AMED-DREST)(2022-27)
 - ・AMED難治性疾患実用化研究事業(2023-2025)

今後の展開

2025年 1月 対面助言:経鼻製剤(FN-02)非臨床研究
2026年12月 非臨床安全性評価終了
2028年 4月 医師主導治験届提出

FN-02と同一組成の溶液製剤(特異性間質性肺炎患者を対象とした新規ネブライザー型経肺吸入製剤FN-01)については、PMDAとの非臨床試験に関する対面時助言の結果を踏まえてGLP安全性試験を実施中です。その結果をFN-02開発に有効活用し、開発計画の前倒しを図ることを考えています。



東京理科大学 産学連携機構

〒162-8601 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地 TEL:03-5228-7440 E-MAIL:ura@admin.tus.ac.jp



検索キーワード

FROUNT阻害薬 ジスルフィラム 抗不安作用 抗うつ作用
経鼻製剤