

II-8 ヒトインスリン様成長因子1を標的とした自閉スペクトラム症治療薬の探索

○下山修司¹、古川智範¹、坂本由唯²、上野伸哉¹、中村和彦²
(弘前大学大学院医学研究科 脳神経生理学講座¹、同 神経精神医学講座²)

【背景】多種多様な症状を示す自閉スペクトラム症 (ASD)は中核症状に対する治療が難しく、治療薬は開発途上である。臨床試験段階にある治療薬候補は各々問題点を抱えているが、これらの問題点を改善することで、より効果的で安全な治療薬の開発の可能性がある。我々は、臨床試験段階にある治療薬候補の中から、ヒトインスリン様成長因子 IGF-1 に着目した。IGF-1 は各種動物実験や臨床試験でも良好な結果を残している有望な治療薬候補のひとつであるが、実用化にはいくつかの課題がある。そこで自己の体内における発現調節系による IGF-1 の産生促進をする化合物を見出すことで解決できると考えた。IGF-1 は脳内では主にミクログリアが産生することから、マウスミクログリア株 BV-2 を用いて、IGF-1 の産生を促進する化合物をスクリーニングで見出すことを目的とした。

【方法】ミクログリア細胞株 BV-2 に、ヒト IGF-1 遺伝子調節領域を組み込んだルシフェラーゼベクターを導入し、安定発現株を樹立した。この安定発現株を用いて、ルシフェラーゼアッセイによる化合物スクリーニングを行い、さらに高い活性値を示した化合物の再現性試験や濃度依存性、毒性試験を行った。また、IGF-1 以外の遺伝子に影響を与えづらい化合物を見出すために、トランスクリプトーム解析とパスウェイ解析を行った。

【結果】9600 種の化合物ライブラリーを用いて、ハイスループットスクリーニングを行い、92 種を候補とした。その中から、再現性や濃度依存性などが良好な 3 種の化合物を見出した。さらに、遺伝子発現特異性を調べるためにトランスクリプトーム解析を行ったところ、1 種は多くの遺伝子の発現変動を引き起こしたため、候補から除外した。また、パスウェイ解析を行ったところ、1 種は炎症や疾患につながるパスウェイが亢進していることが示唆されたためこちらも除外した。最終的に IGF-1 の遺伝子発現を促進し、かつ非特異的な反応が少なく、毒性も見られなかった化合物 1 種をヒット化合物とした。

【結論】9600 の化合物から IGF-1 遺伝子発現を促進する有力な化合物 1 種を見出した。本研究では、培養細胞でしか行っていない点、ヒット化合物の構造活性相関を調べていない点などの課題がある。今後はこれらの課題をクリアし、ASD 治療薬候補として実用化していきたい。

(令和 2 年度 第 39 回唐牛記念医学研究基金助成金 B 報告)