

## 新規の統合失調症治療薬の開発

プロジェクト  
責任者

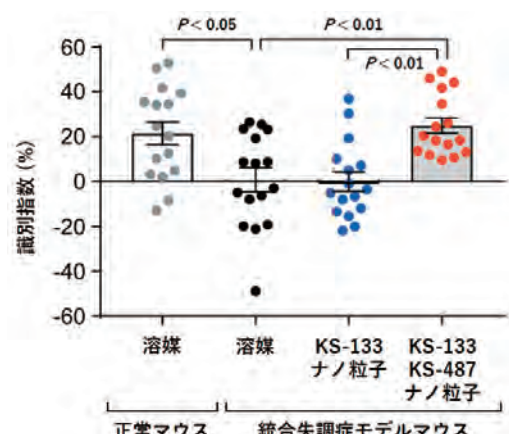
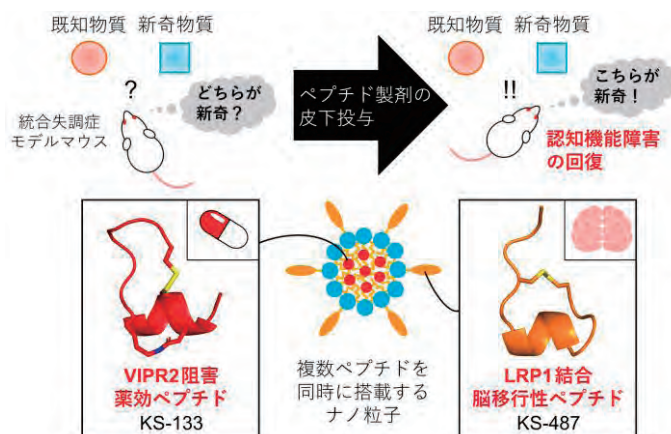
広島大学大学院医系科学研究科

教授 吾郷 由希夫

プロジェクト概要

統合失調症は、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲の低下などの陰性症状、そして注意・集中力の低下や記憶力・判断力の低下といった認知機能障害などを特徴とする精神疾患で、人口の約1%に発症し、その罹患者は日本では約90万人、全世界では2400万人以上いると言われている。既存薬は、神経伝達物質の調節に関わるメカニズムを有するもののみであり、その治療効果は限定的であり、特に認知機能障害に対する効果が乏しい。近年、神経ペプチド受容体VIPR2の過剰な活性化が統合失調症の発症に関与することが臨床研究および非臨床研究で明らかとなり、新たなメカニズムの統合失調症治療薬につながるものが期待されている。本研究グループはこれまでに、in vivoで利用可能な世界初の選択的VIPR2阻害ペプチド(KS-133)を見いだしたが(Front Pharmacol 2021, 12:751587)、脳への移行性が低いことが課題であった。

本研究では、(1) KS-133を脳に送り届けるためのナノ製剤化と、(2) ドッキングシミュレーションを用いた低分子VIPR2アンタゴニストの取得を目指している。(1)に関して、血液脳関門に発現するLDL受容体関連タンパク質のLRP1は、物質を血中から脳組織に移行させる働きがある。本研究グループは、これまでにLRP1に結合するペプチドKS-487を見いだしていた(Biochem Biophys Res Commun 2022, 524:101367)。そこで、1. LRP1とKS-487の複合体の構造解析を分子動力学シミュレーションで実施、2. その構造を元にKS-487を表面に提示するナノ粒子をデザイン、3. バイオイメージング試験で皮下投与されたKS-487提示ナノ粒子が脳に移行することを確認、4. KS-487提示ナノ粒子にKS-133を内包させたペプチド製剤を調製し、その効果を動物モデルで確認した。これらの結果、KS-133とKS-487を同時に搭載するナノ粒子が、KS-133を脳に効果的に移行させ、動物モデルの認知機能障害を健常レベルまで回復させることが分かった(JACS Au 2024, 4:2811-2817)。本ペプチド製剤は、VIPR2阻害という既存薬とは全く異なるメカニズムを有しており、アンメットメディカルニーズである統合失調症の認知機能障害を対象とした新薬になることが期待される。



対象疾患: 統合失調症 (本邦88万人, 世界2400万人)

特許情報: 基本特許出願済

技術の特徴: 中分子創薬, 二環状構造ペプチド, 脳移行性ペプチドナノ製剤

市場性、開発における課題: 患者層別化, 安全性の確認・効果の範囲予測など

希望する企業連携の内容: 共同研究, ライセンスアウトもしくは医師主導治験への移行など

## Development of a novel therapeutic drug for schizophrenia

**Principal Investigator**

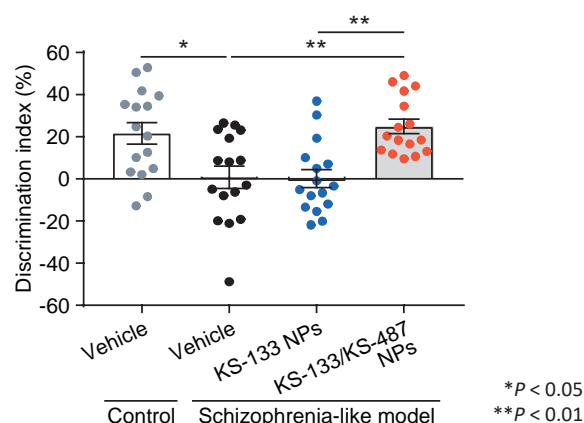
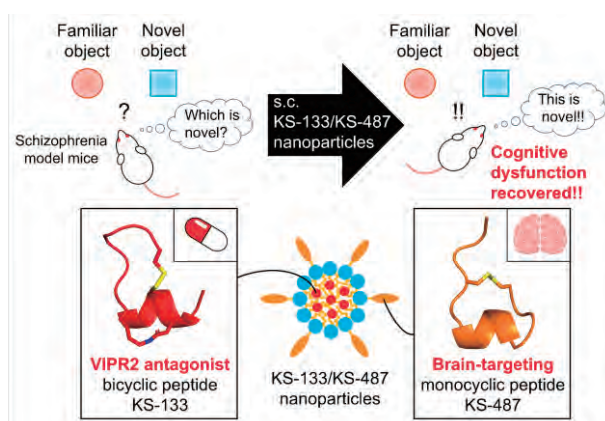
Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

**Professor Yukio AGO**

**Project Outline**

Schizophrenia is a psychiatric disorder characterized by positive symptoms, negative symptoms, and cognitive dysfunctions. It affects approximately 1% of the population, with an estimated 900,000 patients in Japan and over 24 million worldwide. Existing drugs only target mechanisms related to neurotransmitter regulation, offering limited therapeutic effects, particularly in addressing cognitive dysfunction. Recent clinical and preclinical research has revealed that excessive activation of the neuropeptide receptor VIPR2 is involved in schizophrenia. This research group previously identified KS-133, the first selective VIPR2 inhibitory peptide usable in vivo (Front Pharmacol 2021, 12:751587), but its low brain permeability posed a challenge.

In this study, the aims are (1) the development of a nanodrug formulation to deliver KS-133 to the brain, and (2) the identification of low-molecular-weight VIPR2 antagonists using docking simulations. For (1), the LRP1 protein expressed at the blood-brain barrier is known to facilitate the transfer of substances from the bloodstream into brain tissue. This research group had previously identified the LRP1-binding peptide KS-487 (Biochem Biophys Rep 2022, 32:101367). Consequently, the following steps were undertaken: Structural analysis of the LRP1 and KS-487 complex using molecular dynamics simulations. Designing nanoparticles that display KS-487 on their surface based on the analyzed structure. Confirming the transfer of KS-487-displaying nanoparticles to the brain *via* subcutaneous injection using bioimaging experiments. Preparing peptide formulations containing KS-133 encapsulated within KS-487-displaying nanoparticles and testing their effects in animal models. These results demonstrated that nanoparticles carrying both KS-133 and KS-487 effectively delivered KS-133 to the brain and restored cognitive dysfunction in animal models to healthy levels (JACS Au 2024, 4:2811-2817). This peptide formulation employs a completely novel mechanism, VIPR2 inhibition, distinct from existing drugs, and is anticipated to become a new drug addressing the unmet medical need of cognitive dysfunction in schizophrenia.



Targeted disease: Schizophrenia (approx. 24 million people worldwide)

Patent information: Application submitted

Characteristics of the technology: mid-size molecular drug, a bicyclic peptide, nanoparticles conjugated with brain-targeting peptides

We are seeking for: Collaboration, license-out, and/or support for transfer to investigator-initiated clinical trial(s)