

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01969

研究課題名(和文) 統合失調症新規治療薬の開発とキヌレニン仮説の検証

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic agents for schizophrenia based on kynurenine hypothesis

研究代表者

藤垣 英嗣 (Fujigaki, Hidetsugu)

藤田医科大学・保健学研究科・講師

研究者番号：00612631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Kynurenine aminotransferase 2 (KAT2) はキヌレニン(KYN)からキヌレン酸(KYNA)を合成する酵素である。脳内でのKYNAの蓄積は統合失調症の病態に関与することが報告されていることから、KAT2阻害剤による脳内のKYNA産生の制御は統合失調症の治療に有用であると考えられる。本研究により、グリチルリチン酸(GL)とその誘導体はKAT2阻害剤であることが明らかになった。これらの化合物は統合失調症の治療薬として利用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、グリチルリチン酸やその誘導体はKAT2阻害剤であることが明らかになったことから、これらの化合物は統合失調症の治療薬として利用できる可能性がある。また、これらの化合物は甘草の根に含まれる成分であり、医薬品や漢方薬の有効成分として広く用いられている。グリチルリチン酸を含む漢方薬には統合失調症の症状を緩和させるという報告もあり、グリチルリチン酸の作用の一つとしてKAT2阻害が関与することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Kynurenine aminotransferase 2 (KAT2) is an enzyme that catabolizes kynurenine to kynurenic acid (KYNA). Since the accumulation of KYNA in the brain has been reported to be involved in the pathology of schizophrenia, the regulation of KYNA production in the brain by KAT2 inhibitor may be useful for the treatment of schizophrenia. This study revealed that glycyrrhizic acid (GL) and its derivatives are KAT2 inhibitors. These compounds may be useful as therapeutic agents for schizophrenia.

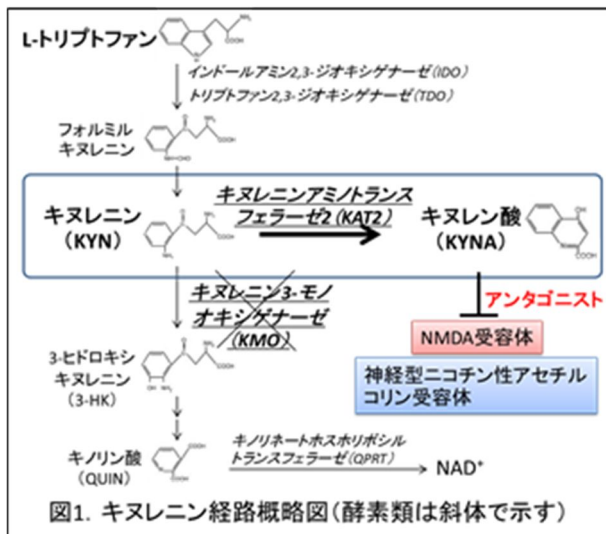
研究分野：病態生化学

キーワード：統合失調症 キヌレン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

必須アミノ酸であるトリプトファンは生体内で生化学的に代謝され、種々の生理活性を持つ中間代謝産物が生成する。生体内のトリプトファンの90%以上はキヌレニン経路(図1)を経て代謝される。キヌレニン経路により産生する中間代謝産物は神経毒性を持つなど、神経変性疾患および精神疾患の病態に深く関与している。Kynurenine aminotransferase (KAT) はキヌレニン(KYN)からキヌレン酸(KYNA)を合成する酵素である。KATには4つのアイソザイムが存在しており、脳内におけるKYNAの生成は主にKAT2により行われる。KYNAはNMDA型受容体や7ニコチン性アセチルコリン受容体に対して拮抗作用を持つことが知られており、中枢神経系において大きな役割を担っている。また脳内でのKYNAの蓄積は統合失調症の病態に関与することが報告されていることから、KAT2阻害剤による脳内のKYNA産生の制御は統合失調症の治療に有用であると考えられる。

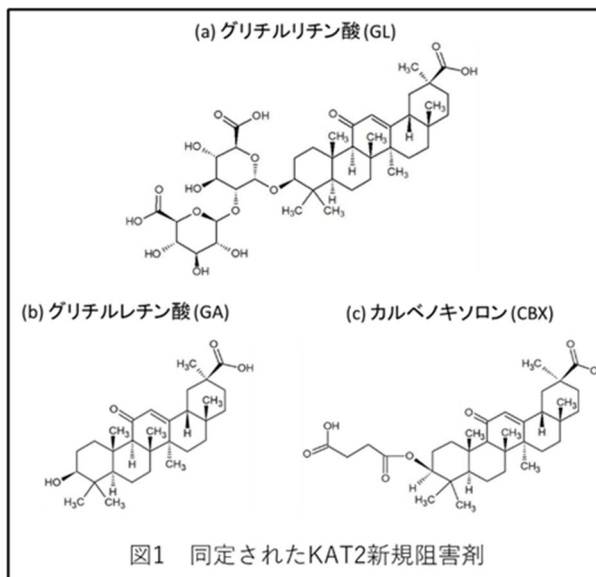


2. 研究の目的

新規 KAT2 阻害剤の開発を目的とし、約13,000種類の化合物を用いて KAT2 阻害剤のスクリーニングを行った。また、KAT2 阻害剤候補分子として同定した化合物の阻害様式を検討した。

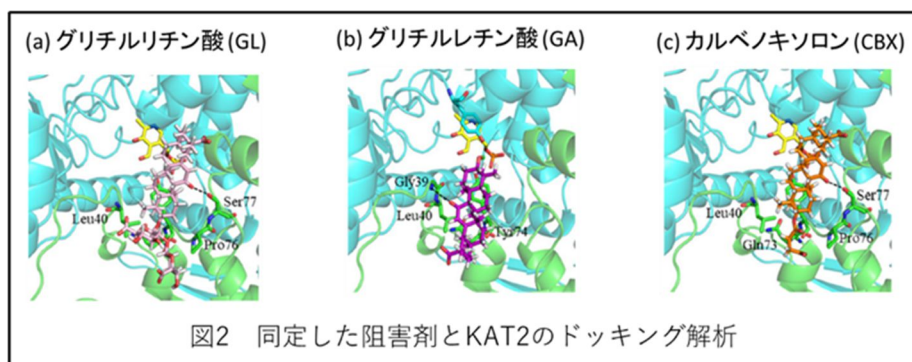
3. 研究の方法

バキュロウィルス・昆虫細胞発現系を用いて組換え型 KAT2 を精製し、KAT2 阻害剤ハイスループットスクリーニング法を構築した。この方法を用いて東京大学創薬機構より提供された化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。同定した化合物の詳細な解析を行うため、KAT アイソザイムに対する選択的阻害作用を評価した。また化合物の阻害様式を確認するため Lineweaver-Burk plot による解析を行った。さらに、コンピュータによるドッキング解析を行った。



4. 研究成果

KAT2 阻害剤スクリーニングの結果、グリチルリチン酸 (GL)、グリチルレチン酸 (GA)、カルペノキソロン (CBX) を KAT2 阻害化合物として同定した(図1)。4つのアイソザイムに対する阻



害活性を測定ところ、GL、GA、CBXはKAT2に対して選択的阻害活性を有することが確認された。Lineweaver-Burk plotによる解析により、これらの化合物は基質であるKYNに対する競合的阻害作用を持つことが示された。また、コンピュータによるドッキング解析では、KAT2のKYN作

用部位に結合することが確認された。GL や GA は甘草の根に含まれる成分であり、医薬品や漢方薬の有効成分として広く用いられている。GL を含む漢方薬には統合失調症の症状を緩和させるという報告もあり、GL の作用の一つとして KAT2 阻害が関与することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamasuge Wakana, Yamamoto Yasuko, Fujigaki Hidetsugu, Hoshi Masato, Nakamoto Kentaro, Kunisawa Kazuo, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 110
2. 論文標題 Indoleamine 2,3 dioxygenase 2 depletion suppresses tumor growth in a mouse model of Lewis lung carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3061～3067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Yukihiko, Fujigaki Hidetsugu, Kato Koichi, Yamazaki Kyoka, Fujigaki Suwako, Kunisawa Kazuo, Yamamoto Yasuko, Mouri Akihiro, Oda Akifumi, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Selective and competitive inhibition of kynurenine aminotransferase 2 by glycyrrhizic acid and its analogues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10243～10243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-46666-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Fujigaki Hidetsugu, Mouri Akihiro, Yamamoto Yasuko, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 125
2. 論文標題 Linking phencyclidine intoxication to the tryptophan-kynurenine pathway: Therapeutic implications for schizophrenia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 1～6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuint.2019.02.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Yasuko, Yamasuge Wakana, Imai Shinjiro, Kunisawa Kazuo, Hoshi Masato, Fujigaki Hidetsugu, Mouri Akihiro, Nabeshima Toshitaka, Saito Kuniaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Lipopolysaccharide shock reveals the immune function of indoleamine 2,3-dioxygenase 2 through the regulation of IL-6/stat3 signalling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15917
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-34166-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Hidetsugu Fujigaki
2. 発表標題 Tryptophan metabolites as a potential tumor marker
3. 学会等名 15th Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine Congress. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 文香, 村上 怜子, 藤垣 英嗣, 國澤 和生, 毛利 彰宏, 仲本 賢太郎, 山本 康子, 鍋島 俊隆, 齋藤 邦明
2. 発表標題 液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)によるトリプトファン代謝産物一斉定量解析
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤垣英嗣, 吉田幸弘, 加藤紘一, 小田彰史, 山本康子, 鍋島俊隆, 齋藤邦明
2. 発表標題 グリチルリチン酸とその類似体はキヌレニンアミノトランスフェラーゼ2活性を阻害する
3. 学会等名 第39回日本トリプトファン研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidetsugu Fujigaki, Reiko Murakami, Yasuko Yamamoto, Kuniaki Saito
2. 発表標題 Development and Validation of a Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry Method for the Measurement of Tryptophan Metabolites
3. 学会等名 The 57th Congress of the Korean Association of Medical Technologists and International Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤垣 英嗣
2. 発表標題 トリプトファン・キヌレニン代謝経路の変動と精神神経疾患
3. 学会等名 第58回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yukihiro Yoshida, Hidetsugu Fujigaki, Yasuko Yamamoto, Kyoka Yamazaki, Tsutomu Fukuwatari, Toshitaka Nabeshima, Kuniaki Saito
2. 発表標題 Kynurenine 3-monooxygenase is essential for de novo biosynthesis of NAD
3. 学会等名 15th International Society for Tryptophan Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kyoka Yamazaki, Hidetsugu Fujigaki, Yukihiro Yoshida, Yasuko Yamamoto, Toshitaka Nabeshima, Kuniaki Saito
2. 発表標題 Development of Kynurenine aminotransferase II inhibitor screening assay
3. 学会等名 15th International Society for Tryptophan Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumika Kimura, Hidetsugu Fujigaki, Yukihiro Yoshida, Yasuko Yamamoto, Toshitaka Nabeshima, Kuniaki Saito
2. 発表標題 Characterization and n-glycosylation detection of human kynurenine 3-monooxygenase
3. 学会等名 15th International Society for Tryptophan Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤垣英嗣、吉田幸弘、山本康子、齋藤邦明
2. 発表標題 Kynurenine 3-monooxygenase遺伝子R452C変異解析の基礎的検討
3. 学会等名 第57回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田幸弘、藤垣英嗣、山本康子、齋藤邦明
2. 発表標題 酵素法を用いたキヌレニン定量法の開発
3. 学会等名 第57回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田幸弘、藤垣英嗣、山崎杏佳、山本康子、齋藤邦明
2. 発表標題 Kynurenine aminotransferase 2を用いたキヌレニン測定法の開発
3. 学会等名 第38回日本トリプトファン研究会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 キヌレニンアミノトランスフェラーゼ2 (KAT2) 阻害剤	発明者 藤垣英嗣、齋藤邦明	権利者 学校法人藤田学園
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-61581	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	毛利 彰宏 (Mouri Akihiro) (20597851)	藤田医科大学・保健学研究科・准教授 (33916)	
研究 分 担 者	服部 恭尚 (Hattori Yasunao) (20567028)	京都薬科大学・薬学部・講師 (34306)	