

## テーマ:双極性障害に対する新規維持療法剤の開発

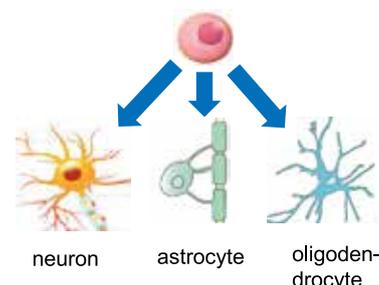
### ■ 背景

抗精神病薬などの投与により双極I型障害で寛解が達成されると、通常は維持療法が施される。主な薬剤は炭酸リチウム、バルプロ酸、カルマゼピン、ラモトリギンだが、これらの薬剤は安全マージンが狭い、催奇形性や重篤な皮膚系副作用などの課題がある。

上記薬剤は別適応で認可を取得した後、臨床使用経験から治験実施し、適応取得に至った経緯がある。主作用機序や化学構造が互いに全く異なるため、新規維持療法薬の開発は掘り所がないのが実態である。

### ■ 高純度神経幹細胞の取得

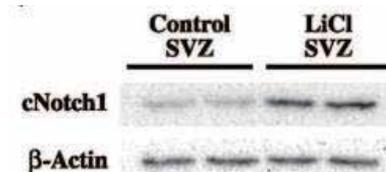
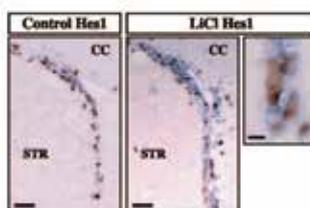
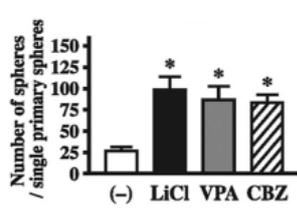
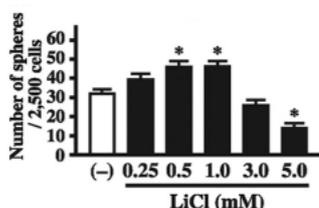
神経幹細胞を含む細胞をEGF/bFGF存在下に培養すると自己複製・多分化能を持つ神経幹細胞を含むneurosphereが得られる。neurosphere法は公知だが、高純度の神経幹細胞を得るにはノウハウが必要であり、生理学講座:統合臓器生理学部門ではその方法を確立しており、他研究機関への技術指導実績もある。神経幹細胞は増殖因子などの刺激に応じてニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトへ分化誘導され、それぞれの機能を発揮する。



### ■ 炭酸リチウム、バルプロ酸、カルマゼピンなどの神経幹細胞に対する効果

生理学講座:統合臓器生理学部門では海馬や嗅球における新生神経細胞の源である神経幹細胞に着目し、上記臨床効果のある薬剤のみが反応するユニークな評価系を保有する。

マウス一次及び二次神経幹細胞を含む細胞に対して、①リチウム、ラモトリギン、バルプロ酸など臨床効果のある化合物はsphereの有意な増加を示す、②その効果はヒト有効濃度域で発揮する、③臨床効果のないクロザピンなどのSDA、ベンゾジアゼピン等のGABA増強剤、L-dopaなどのドパミン刺激剤などはすべて無効、④パラソキは許容レベルで、再現性は確認済。マウスへリチウムを3週間経口投与すると、Hes1遺伝子発現の増強およびcleaved Notch増加が認められた。



Stem Cells, 2008, 26, 1758

### ■ 製薬会社との共同研究

- 臨床効果が期待できる化合物の1次スクリーニングに最適(スループット性; 200-400化合物/月(5濃度))。
- 分子標的探索、バイオマーカー探索を協働で実施することや非臨床試験計画などのコンサルテーションも可能。

### ■ 生理学講座統合臓器生理学部門のホームページ

<http://www.shiga-med.ac.jp/~hqphysi1/index.html>