

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 廃用性筋萎縮治療薬としてのユビキチン化酵素阻害剤の開発
プロジェクトリーダー	: 大塚製薬(株)
所属機関	: 大塚製薬(株)
研究責任者	: 二川健(徳島大学)

1. 研究開発の目的

寝たきりや宇宙空間滞在により起こる筋萎縮(所謂廃用性筋萎縮)を抑制する薬剤を開発することにより、運動機能の早期回復、あるいはリハビリテーション効果を増強して早期の機能回復を促進する治療薬とし、患者さんの生活の質を向上させる。

2. 研究開発の概要

①成果

本プロジェクトでは、廃用性筋萎縮を抑制する薬剤の開発を目標とし、徳島大学で見出された廃用性筋萎縮の治療に有効なペプチドの基本構造を基に、効率のよいスクリーニング系(Cell-free 系及び細胞レベル)を確立し、また、標的タンパク質の立体構造解析からヒットする確率が高いと考えられる化合物を選択してスクリーニングを実施した。その結果、Cell-free 系及び細胞レベルでの標的タンパク質のユビキチン化を抑制する効果を持つ化合物を見出すことに成功した。これらの化合物に関しては、筋萎縮モデル動物を用いた薬効試験による評価を行う段階まで期間内に到達することができた。

②今後の展開

今後は、網羅的に HTS システムを用いた大規模化合物スクリーニングを行い、最終的に動物レベルでの薬理作用を検討する化合物の数を増やし、動物レベルで骨格筋萎縮抑制作用を示す化合物を見出す予定である。また、阻害剤の構造最適化のための化合物と Cbl-b TKB ドメインとの複合体結晶構造決定も行っていく予定である。最終的には、非臨床試験で有効性・安全性を確認した候補化合物を、臨床試験段階まで進める予定である。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、今後の取り組み次第でイノベーション創出の期待はある。

Cbl-b 酵素*の阻害剤のスクリーニングは計画通りに実施されたのは評価できる。

さらなるスクリーニングを今後の第一計画にあげているが、Cbl-b 酵素と疾患の関連の洗い直し、動物モデル系の検討、Cbl-b 酵素の標的の精査(副作用)等の基礎科学の側面にもっと配慮が必要と考える。これらがクリアできればイノベーションが期待出来る。

学の酵素学的シーズと産の In silico の技術の組み合わせにより候補化合物の選別を可能にする等、産学の連携が適切に機能した。

ユビキチン化阻害が in vivo で廃用性筋萎縮にどの程度の効果を示すか明らかでなく、本課題で実施した動物実験も一種類で、解析したパラメーターも多くないことから、今後の検討に期待したい。

*: Cbl-b 酵素: ユビキチン化酵素