

事後評価報告書

開発実施企業：株式会社キノファーマ

代表研究者：京都大学 大学院医学研究科 教授 萩原 正敏

研究開発課題名：ダウン症患者で早期に発症するアルツハイマー病治療薬

1. 研究開発の目的

本新技術は、ダウン症患者で早期に発症するアルツハイマー病治療薬の開発を対象とする。DYRK1A (Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A) の遺伝子は、ダウン症候群の原因である第 21 番染色体トリソミーのダウン症候群クリティカル領域 (DSCR) に位置しているが、ダウン症患者及びそのモデルマウスの脳内ではこの DYRK1A 遺伝子発現が亢進していることが報告されている。アルツハイマー病発症の原因としてアミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) の蓄積とタウ蛋白質の異常リン酸化が知られているが、アルツハイマー病の患者では $A\beta$ の蓄積と DYRK1A 遺伝子の発現亢進が有意に一致し、さらに DYRK1A はタウ蛋白質を異常リン酸化することが明らかとなっている。これらの状況から、脳内での $A\beta$ 蓄積からタウ蛋白質の異常リン酸化への橋渡しを DYRK1A が担うという作業仮説が考えられる。本新技術は、DYRK1A に対して阻害作用を有する医薬組成物の取得及びそれを用いた治療方法を提供するものでそれによりアルツハイマー病の治療や予防が可能になると期待される。

2. 研究開発の概要

① 成果

本開発では、DYRK1A 阻害活性を評価できるベクターの構築、また *in vivo* 評価ではマウスの脳内でタウ蛋白質のリン酸化誘導が可能な条件取得に成功した。その結果、タウ蛋白質のリン酸化を抑制する KP01143 を得ることに成功した。この化合物は DYRK1A を nM オーダーで阻害、脳内移行性が高く、血中半減期 2 時間以上、行動薬理試験では、記憶・学習障害は正効果、うつ様症状は正効果が明らかとなった。また遺伝子突然変異誘発性、*in vivo* 小核試験は陰性であった。

② 今後の展開

培養細胞を用いたタウ凝集阻害評価系を構築、及び評価を実施し、この化合物がタウ凝集を阻害していることを実証することが喫緊の課題である。これらの結果を提示し大手製薬メーカーにライセンスアウト可能な段階まで開発を進めることを目標とする。

3. 総合所見

当初掲げた目標は大手製薬メーカーにライセンスアウト可能な段階まで開発を進めることであった。しかしながら現時点で、ライセンスアウト先を見いだす段階までには至っていない。有力な開発候補化合物が得られている以上、ライセンスアウトに向け喫緊の課題であるタウ凝集阻害の実証を早急に進める事に注力して欲しい。

以上