

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	: TGF- β 阻害低分子医薬の骨格筋萎縮治療によるライフイノベーションの創出
プロジェクトリーダー	: 協和発酵キリン(株)
所属機関	: 協和発酵キリン(株)
研究責任者	: 大澤裕(川崎医科大学)

1. 研究開発の目的

加齢性筋萎縮(サルコペニア)は超高齢化社会を迎えた本邦の健康寿命阻害因子として注目され、一方、筋ジストロフィー、癌悪液質など様々な疾患では骨格筋萎縮が患者の生命予後を規定することが明らかとなったが、依然として骨格筋萎縮に対する有効な薬物療法は皆無である。本研究は、トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) のシグナル阻害が骨格筋量を増大させるという新たな分子細胞機構の解明(学:川崎医科大学:Ohsawa, et al. Lab Invest 92, 1100-1114, 2012) をシーズ候補とする。(産)協和発酵キリン社が進行期癌に対する分子標的治療薬として創製した TGF- β シグナル阻害低分子薬(TGF- β inhibitor)を、サルコペニアおよび、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)モデルマウスに経口投与し、その骨格筋萎縮に対する有効性と安全性を立証して特許を取得することを骨子とする。骨格筋萎縮に対する世界初の低分子医薬として製品化し、「筋萎縮」を保険適応とした薬物療法を実現することを、最終的な研究開発目的とする。

2. 研究開発の概要

①成果

骨格筋 TGF- β 活性の 50%阻害を達成する TGF- β inhibitor の経口投与量を設定し(CP1:100%)、サルコペニアおよび DMD マウスに投与した。いずれも、投与群において非投与群と比較し筋萎縮と筋力低下が軽減した上、明らかな副作用は認められなかった。さらに、サルコペニアマウスでは寿命が延長し(CP2:100%)、DMD マウスにおいてはジストロフィー変化が抑制された(CP2:80%)。新規アッセイ系による投与マウスの血中 TGF- β 活性は、骨格筋中 TGF- β 活性と相関し、治療有効域と安全域の判定ツールとなり得ることが示された(CP3:70%)。骨格筋萎縮疾患の特定のセグメントに対する治療効果の機能表現特許、TGF- β inhibitor の新規バイオモニタリングシステムの特許出願を検討中である(CP4:20%)。

研究開発目標	達成度
①サルコペニアモデルマウスの筋萎縮への有効性の立証	①サルコペニアモデルへの TGF- β inhibitor の至適用量投与により筋萎縮改善と延命効果を示した(100%)。
②デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルマウスの筋萎縮への有効性の立証	②DMD モデルへの TGF- β inhibitor の至適用量投与により筋萎縮改善とジストロフィー変化抑制効果を示した(80%)。
③安全性確認のためのバイオモニタリングシステムの構築	③骨格筋中 TGF- β 活性のサロゲートマーカーとなり得る血清モニタリング系を確立、系のバリ

④特許出願	デーシヨンを実施中(70%)。 ④特許出願を検討中(20%)。
-------	------------------------------------

②今後の展開

今回の研究開発により、筋萎縮性疾患モデル動物を用いた TGF- β 阻害低分子医薬による筋萎縮病態改善の証明と新規薬効モニタリングシステムの開発という成果が得られた。本成果の検証と知的財産権の確保、および臨床開発へのステージアップを目標として、公的な研究開発支援制度を活用した研究開発を継続する。

3. 総合所見

目標を達成する成果が得られ、イノベーション創出の可能性が高まった。企業が合成した TGF β シグナル阻害化合物を用い、2つの原因の異なる骨格筋萎縮に対する治療効果をモデルマウスで実証し、治療薬候補として提示したことは高く評価できる。類似の効果を発揮する方法・化合物は見出されず、優位性は高い。また、高齢化・筋疾患その他が引き起こす、骨格筋萎縮を改善する効果によって、患者の活動性を向上させて社会参加の機会を増やし、介護負担も軽減させることが期待でき、社会的貢献も大きいと考えられる。実用化に向け、構造最適化、知財形成、ヒトにおける安全性の検証、至適用量の設定等が急がれる。