

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ**  
**平成 23 年度終了課題 事後評価報告書**

研究開発課題名	: シトリン欠損症治療へのピルビン酸ナトリウムの応用
プロジェクトリーダー	
所属機関	: 株式会社武蔵野化学研究所
研究責任者	: 佐伯 武頼(熊本大学)

## 1. 研究開発の目的

本研究はミトコンドリア膜局在 aspartate glutamate carrier であるシトリンの欠損症(新生児の肝内胆汁うっ滞症、NICCD、および成人発症 II 型シトルリン血症、CTLN2 を含むシトリン欠損症)の治療を目的とするピルビン酸ナトリウムの薬剤化を目指したものである。その内容は、(1)シトリン欠損症マウスモデルを用い、シトリン欠損症の病態を解明し、検出した病態へのピルビン酸ナトリウムの治療効果を明らかにするという基礎的な研究と、(2)臨床での試験的投与によって、ピルビン酸ナトリウムが有効な病態を確定する臨床研究、(3)ピルビン酸ナトリウムの安定な製剤の作成、(4)オーファンドラッグとしての開発検討、からなる。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

研究開発目標	達成度
①モデルマウスの育種	①検体として適当なモデルマウスの育種には成功し、完全ではないが研究用に供給することができた。
②ピルビン酸ナトリウムのカプセル化と安定化	②カプセル化及び顆粒化製剤化成功、室温・遮光の状態であれば保存可能。顆粒化製剤の方が保存性良し。
③オーファンドラッグとしての承認方法の調査	③調査は十分に行ったが、承認への道のりはかなり大変であることを再認識した。
④作用効果解明	④モデルマウスによるシトリン欠損症の各種病態への有効性とその機構が解明された。また、肝臓灌流実験により効果が裏付けられた。遺伝子発現解析による解明について、未実施部分が残る。
⑤適用されうる障害を特定	⑤現在投与している患者に副作用は認められず、投与不可能な状況も発生していない。データ解析を継続しさらに症例を増やせる見込み。
⑥シトリン欠損症患者へのカプセル投与によるデータ取得	⑥各機関での患者への投与により有効な症例が多く得られている。重篤な副作用はない。一部効

	果が得られない例あり
--	------------

## ②今後の展開

武蔵野化学も味の素も製品化研究開発を続けるのは難しい。ピルビン酸ナトリウムは、シトリン欠損症に有効であることは本研究でも証明されたので、シーズの製品化に向けた研究開発を中断・中止するという選択肢も取れない。何らかの方法で製薬化を目指したい。現在、ミトコンドリア病での薬剤化研究が開始している。その進展を見つめつつ、可能な方法を模索したい。現時点では、患者数の面から開発費用回収が難しく、他の疾患でのピルビン酸ナトリウムの薬剤化後に適応拡大を図る以外ない。

## 3. 総合所見

概ね目標とする成果は得られたが、イノベーション創出の期待が低い。モデル動物での解析、顆粒剤の開発および臨床研究での治療効果・脂肪肝改善が認められた点が評価できるが、国際特許が申請されていない点、開発を担当できる企業が見つからない点は残念である。今後、知財の面およびビジネスの面で排他性を確保する戦略を検討することが急務である。

以上