

研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : 千寿製薬 (株)

研究責任者 : 大阪市立大学 広常 真治

研究開発課題名 : カルパイン阻害剤を用いた滑脳症治療法の確立

1. 研究開発の目的

滑脳症は、発生期での神経細胞の遊走障害によって起こるヒト中枢神経系の形成不全である。原因は染色体 17 番にある LIS1 のヘテロの変異によるもので、重度の精神遅滞とてんかん発作を特徴とするが、現在は有効な治療法はない。我々は LIS1 がカルパインによって分解されることを発見した。さらに、LIS1 ヘテロ変異マウスを滑脳症のモデルとした実験から、カルパイン阻害剤の投与によって LIS1 蛋白質が回復し、LIS1 ヘテロ変異マウスの表現形も改善することを証明した。このことから、カルパイン阻害剤は滑脳症の治療薬として有効である可能性が示された。今回の研究開発では、千寿製薬との共同で、千寿製薬が独自に開発したカルパイン阻害剤・SNJ1945 を用いてその有効性を確認する。

2. 研究開発の概要

①成果

LIS1 ヘテロ変異マウスを滑脳症モデルとし、カルパイン阻害剤・SNJ1945 投与後の中枢神経系の活性化を PET、マウス行動解析を通して解析した。さらに、ヒト滑脳症の患者から確立した線維芽細胞を用いて、ヒトにおいても SNJ1945 が有効であることを確認した。その結果、SNJ1945 の生後での投与により、LIS1 ヘテロ変異マウスに見られる表現形が改善することが確認された。さらに、ヒト滑脳症の細胞においても、LIS1 タンパク質の回復、細胞内オルガネラの局在の正常化がみられ、SNJ1945 がヒトにおいても有効に作用することが確認された。

②今後の展開

(1) SNJ1945 の毒性試験に向けた取り組み

オーファンドラッグの申請を含めた公的支援を活用しつつ、SNJ1945 の実用化に向けた毒性試験の取り組みを行う。

(2) ヒト化モデルを用いた SNJ1945 の有効性の確認

SNJ1945 のヒト滑脳症の治療薬としての実用化に向けて、ヒト滑脳症の患者から確立した線維芽細胞を介して iPS 細胞を作成し、神経細胞に分化させることでヒト滑脳症のモデルを作成し、有効性を検証する。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

In vivo で投与可能な calpain 阻害剤と in vivo の評価系 (FDG-PET) を明らかにしており、ヒト滑脳症の有望な新規治療方法を提示したことは高く評価される。今後、非臨床試験に向けた展開を開始するとともに、滑脳症の早期診断と治療開始時期が鍵となるので、その具体的解決法の検討が望まれる。