

産学共同シーズイノベーション化事業 育成ステージ
平成22年度終了課題 事後評価報告書

研究開発課題名： 原発緑内障の発症前診断法・予後予測法の分子診断
基盤技術開発と薬物標的分子の同定

シーズ育成プロデューサー： 参天製薬株式会社
所属機関名

研究リーダー： 京都府立医科大学
所属機関名

1. 研究開発の目的

緑内障は、高眼圧などにより視神経が傷害され視野が欠損する疾患であり、我が国における失明原因のトップである。緑内障は、自覚症状が少ないことからその発見が遅れることがあり、一旦視野が欠損するとそれを回復させることはほとんど不可能である。また、緑内障の治療には眼圧を下降させる薬剤が使われているが、一部の患者では十分な治療効果が得られない場合がある。このように、緑内障の診断および治療には未充足のニーズが存在する。

本研究では、緑内障に関連する遺伝子多型(SNP)を同定し、緑内障の早期診断技術を開発する。同時に、緑内障関連 SNP の近傍に存在する遺伝子の機能解析を実施し、新しいタイプの緑内障治療薬の創薬ターゲットを同定する。

2. 研究開発の成果

健常者および緑内障患者から採取した DNA サンプルを用いて、全ゲノム遺伝子多型(SNP)解析を実施した。各種統計解析を経て緑内障と関連性を示す 6 SNPs、3 領域を同定し、論文発表した(PNAS 2009)。これらの SNPs を用いて、各種多変量解析を実施し、新たなリスク診断アルゴリズムのプロトタイプを開発したが、感度・特異性の観点からさらなる改良の余地が残されている。

これらの SNPs 近傍に存在する遺伝子の機能を、ヒトおよびラット由来培養細胞、並びに、ラット個体を用いて siRNA によるノックダウン解析を実施し、緑内障の発症に関与する候補遺伝子を複数同定した。

3. 研究開発の目標に対する達成度

育成目標	達成度
緑内障の発症および進行リスクを判定する技術を開発する。	緑内障と有意な関連が認められる SNP を少なくとも 6 個見出し、また、これらの SNPs が存在するゲノム領域を3カ所同定した。さらに、これらの SNPs を用いて、各種多変量解析を実施し、新たな緑内

<p>神経保護薬開発のための最適な薬剤標的を選定する。</p>	<p>障リスク診断アルゴリズムのプロトタイプを開発した。</p> <p>疾患リスク判定アルゴリズムはほぼ完成しているが、それに組み込む SNP の精度を高める必要がある。</p> <p>緑内障の発症に関連する SNP の近傍に存在する遺伝子の中から、網膜神経の細胞死に関連する遺伝子を複数個見出した。追加解析を通じて、薬剤標的候補となる遺伝子を増やし、その中から標的として最適なものを選択する必要がある。</p>
---------------------------------	--

4. 今後の展開

緑内障関連 SNPs および診断アルゴリズムプロトタイプを基に、SNP データを追加して、より高精度の診断アルゴリズムを開発し、緑内障の診断薬あるいは診断キットとしてリスク診断技術を実用化する。また、緑内障との関連が推定される遺伝子については、ノックアウトマウスの作製などを通して機能を解析し、創薬ターゲット遺伝子としての妥当性を検証する。さらに、このターゲット遺伝子に基づいてリード化合物を探索し、新たな緑内障治療薬としての開発を目指す。

5. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出の可能性がある。

緑内障の診断から治療までを視野に入れた挑戦的な課題であったが、4000検体余の質的に保証された資料を用いた解析により、信頼性の高い結果を得たこと、および有効な産学連携であったことが特筆される。

診断システムの開発に関しては、新たな協力企業の参画の可能性も高く実用化への進展が期待できる。治療薬開発はまだ道半ばであり、産学の緊密な連携のもとで更なる研究開発が必要と考えられる。

以上