

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：アポトーシス医療技術の開発に関する研究

2. 研究代表者名：池田 穰衛（東海大学総合医学研究所 次長・教授）

3. 研究概要：本研究は、脳・神経特異的アポトーシス抑制分子の動態とその制御技術を用いたゲノム・分子医療技術の開発を目的とする。これまでに、抗アポトーシスならびに神経変性疾患遺伝子産物の細胞・生体内での機能、およびその発現制御機構の分子的基盤の解明、細胞死抑制低分子化合物のスクリーニングおよびその評価系の開発、ミニブタ・マウス病態モデルの開発等の成果が得られ、アポトーシス医療技術開発に向けての基盤整備が達成された。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

NAIP up-regulation drug のスクリーニング法を開発し、化合物を見出し、急性脳虚血モデルマウスで有効性を認め、用途特許を出願した。活性化化合物を見出した点は評価できるが、今後の分子標的解明につながる事が重要である。継続研究では意識的に医療技術の開発という応用に主点をおいているが、その方向性での進展があまり見られない。NAIP が神経細胞の死を防ぐ極めて重要なタンパクであるという現時点での理解があるとすると、このようなスクリーニング開発は十分に理解できる。しかし、NAIP の効果が十分に分かっていない段階でこのようなプロジェクトを進めるのはどんなものかという感が拭えない。NAIP の生理機能に関しては、細胞レベルと個体レベルで異なった結果が出たことになり、すでに本研究グループにより報告されている酸化ストレスによる細胞死に対する保護効果に関しても、また SMN 発症に如何に関与しているかの可能性も含め、より慎重な解析が必要と思われる。

ALS2 の同定は申請者自身による大きな成果である。ただこの筋萎縮性側索硬化症は中近東の極めて限られた地区にみられる稀で特殊な疾患であり、上位運動ニューロンの症状が主である点、通常の運動ニューロン疾患と大きく異なる。しかしながら、ALS2 の loss of function で運動ニューロンの変性、脱落がおこるのであり、ALS2 がどのように運動ニューロンの生存に関わって居るかの知識の獲得は他の運動ニューロン疾患の発症機序解明に於いても重要となると考える。

研究の今後の進め方については、NAIP の作用の分子機構、NAIP の up-regulation の作用メカニズムなど基礎的研究を重視して欲しい。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

研究の成果として、ALS2 ノックアウトマウス系統の確立、ALS2 たんぱくの機能解析から、ALS の病因として膜輸送系の制御破綻に関わる可能性が示唆されたことなどが挙げられる。

低分子化合物のスクリーニングについては、医療的技術の開発という方向でこの研究課題をこれ以上進めても、それ程成果は望めないであろう。neurotrophic な作用を持つ市販化合物約 1000 をスクリーニングして、活性物質を約 30 個得たというが、そのヒット数が多すぎるし、又その作用からみて必ずしも neurotrophic である必要もない。必要濃度が極めて高く、このレベルで分析しても、果たしてその作用が本当に NAIP を介しておこっているか判断するのは難しい。医薬品の開発では、少なくとも数万から数十万の化合物をスクリーニングして、化合物をしぼりこみ、さらに合成により最適化

し、少なくとも数 nM レベルで作用する化合物を用いないと、意味ある結果がだせない。また、動物実験では pharmacokinetics を調べて、必要血中濃度の持続性を調べないと、これも意味ある結果はだせない。

本研究の重要性は NAIP の発見とその作用であるが、重要な成果は Nature Genet. 29, 166 (2001) に発表されている。しかしこの内容はすでに前回の国際共同研究プロジェクトの時に得られた成果である。

神経保護作用を有した低分子化合物のスクリーニング法の確立と候補化合物の同定は、これらの化合物が真に臨床適用可能なものであれば、その医学臨床的インパクトは計り知れず、ALS2 たんぱくの機能のより詳細な解析は、疾患病態の理解とその治療に及ぼす影響は大きく、また膜輸送系の制御機構の理解にも貢献し、科学的インパクトも大きいと考えられる。

今後見込まれる成果については、活性化化合物の分子ターゲットが同定できた場合は、その後の合成展開により、病態モデル動物に更に有効な化合物を見出せる可能性がある。用途特許が概念特許として成立すれば意味はある。ALS2 たんぱくの機能のより詳細な解析から ALS 発症の分子メカニズムと治療戦略が導き出せる可能性があり、NAIP を用いたスクリーニングから神経保護作用を有した臨床応用可能な低分子化合物が同定される可能性もある。

4-3. 総合的評価

本申請者のグループが手がけてきた解析により発見した NAIP 遺伝子と ALS2 の発見は、国際的にも高い評価を受けている成果であり、本申請研究の発端となったものである。その延長上で、これら疾患遺伝子産物の機能解析を通し、病態理解のための種々の基礎的な解析を遂行することにより、ALS の病因として膜輸送系の制御破綻に関わる可能性を示唆するなど有用な成果を出しており、またアポトーシス医療技術の開発をうたい、疾患治療薬開発の基盤作りおよび候補化合物の同定にも成功しているようである。ただし、NAIP たんぱくの生理機能に関しては、すでに本研究グループにより報告されている酸化ストレスによる細胞死に対する保護効果に関しても、また SMN 発症に如何に関与しているかの可能性も含め、より慎重な解析が必要と思われる。また HD 解析のためのモデル動物確立に向けたトランスジェニックブタの作成には成功しておらず、テーマとして適切かどうかの見直しが必要である。

本研究の重要な点は NAIP の作用の分子機構、NAIP の up-regulation の分子機構である。医薬品の開発については、これまでの基礎データを基に希望するところがあれば、製薬企業にライセンスアウトすることが望ましい。