研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： ポリグルタミン病の包括的治療法の開発
2. 研究代表者： 貫名 信行（独立行政法人理化学研究所 構造神経病理研究チーム チームリーダー）

3. 研究概要

本質的な治療法のない遺伝性神経変性疾患のポリグルタミン病について、異常たんぱく質凝集の抑制・分解過程の制御、転写異常などの病態過程の制御の観点からの治療法を開発を目指します。天然物スクリーニングや化合物ライブラリースクリーニングを、モデル細胞、モデル動物を効率よく利用して行うとともに、効果のある化合物をもとにケミカルジェネティクスによりその標的分子を同定し、さらにこれを制御する薬物・遺伝子治療法を開発を進めます。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

ポリグルタミン病に関わる分子について、オートファジー系による分解系、凝集系、転写障害、DNA修復障害などをターゲットに、その分子メカニズムの理解から具体的治療戦略につながる研究成果をあげており、計画以上の進展が見られる。

具体的な研究成果としては、p62 ノックアウトマウスの症状軽減の検討過程で p62S403 のリン酸化によるオートファジーの制御機序を発見したこと、AAV ベクターの末梢導入による脳への広範囲の遺伝子導入が可能であることを明らかにし AAV ベクターを用いた miR-196 の投与により SBMA（球脊髄性筋萎縮症）マウスにおける miR-196 の効果を確認したこと、SBMA の病態解明と JNK 活性化を抑制する naratriptan の有効性の発見など多くの優れた研究成果をあげている。また、これらの成果はインパクトの高い国際誌に発表されており、質の高い研究が行なわれている証左になっている。

研究実施体制については、グループ全体としてリソースを共有し、異なる切り口からのアプローチを行い、その結果を総合するという研究チームとしての利点を最大限生かしている。また、研究費の執行状況も妥当であると判断する。

4-2. 今後の研究に向けて

ポリグルタミン病の包括的治療の基盤確立という本研究課題の目標は順調に進捗しており、今後の研究の方向性もこれに沿って展開されることが妥当である。貫名グループの分解制御を標的として治療開発を行う計画、永井グループによる凝集制御による治療開発研究、岡澤グループのハンチントン病の候補治療シーズ薬剤の絞り込みの研究、勝野グループの複数のポリグルタミン病をターゲットとする治療法の開発いずれも研究計画としては目標を達成するために必要かつ妥当な計画であると認識する。ただ、残された研究期間は限られており、研究期間内で達成する成果を見通した上で、ある段階においてマウスからヒトへの展開を考慮して頂きたい。

いずれの研究成果も今後、臨床応用できるか否かによって社会的インパクトが決まるものであるが、今後、これまでの成果を治療にむすびつける研究へと展開することが大いに期待される。

4-3. 総合的評価

ポリグルタミン病の包括的治療の基盤確立を達成することを目的に、その病態カスケード、すなわち病因遺伝子のミスフォールディング、凝集からその下流で生じる細胞機能障害までを治療ターゲットとし治療開発研究を行い、研究は順調に進捗している。その結果、高いレベルの研究成果が生まれており、インパクトの高い国際誌に多く掲載されている。

したがって、今後も基本的には当初の研究計画に沿って研究を進展させていただくことが妥当と思われる。

その上で評価者から次のようなコメントが出されており、今後の研究を進める上で考慮していただきたい。今後ヒトを対象とした治療につなげて行くという視点から、治療開発に有望なものを選択し、集中して行くことも考えるべきではないか。また、有力なシーズについては、できるだけ早い時期に製薬企業と共同開発する道をつけるべきではないか。