

神経細胞内リボソーム機能改善による筋萎縮性側索硬化症治療薬の創出

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

教授 長野 清一

プロジェクト概要

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は運動神経の障害により全身の筋力低下や筋肉のやせ(萎縮)を起こす神経疾患であり、現在の上市薬の効果は限定的であり、より根本的な治療薬の開発が切望されている。

大部分のALS例ではTDP-43と呼ばれるタンパク質が病変部位の神経細胞内を中心に異常にたまっている(沈着している)ことが分かっており、TDP-43が持つ細胞機能の何らかの変化がこれらの疾患の発症に深く関わっていることが考えられる。

TDP-43は、細胞の中にある遺伝子から種々のタンパク質を作るときに必要な鋳型であるメッセンジャーRNA(mRNA)と結合する性質を持っている。我々は神経細胞の特異的な構造である神経突起、特に長い神経突起である軸索に着目し、TDP-43により軸索へ輸送される重要なmRNAとして複数のリボソームタンパク質をコードするmRNA(リボソームタンパク質mRNA)を同定した。リボソームタンパク質は、細胞内ですべてのタンパク質の合成に関わる装置であるリボソームを形作る骨格となっている。神経細胞内でTDP-43がうまく働かないと、軸索へ運ばれるリボソームタンパク質mRNAが減少し、そこでのリボソームによるタンパク質合成機能が低下して軸索の障害、ひいては神経細胞の障害が起こることが考えられた(図1)。

培養神経細胞でTDP-43を減少させると軸索の伸長が悪くなるが、その際同時にいくつかのリボソームタンパク質を過剰に発現させると軸索の伸長が改善することが確認された(図2)。このことはリボソームタンパク質をターゲットとする創薬により、ALSの新たな治療法を開発できる可能性を示唆している。

そこで本プロジェクトでは、リボソームタンパク質やその関連タンパク質の発現を上昇させる低分子化合物やウイルスベクターの探索を行い、そのALSモデル動物への投与による病態抑制効果を確認し、リボソームの機能改善による新たなALSの治療薬の開発を行う。

特許出願：特願2016-087320

TDP-43プロテノパチー治療用組成物

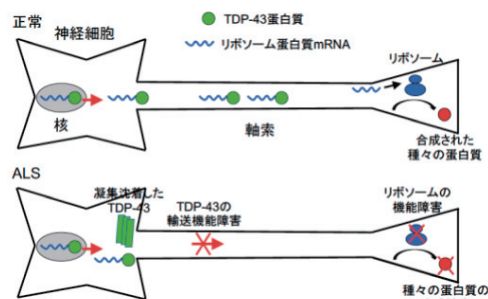


図1. TDP-43異常凝集に伴うALS病態モデル

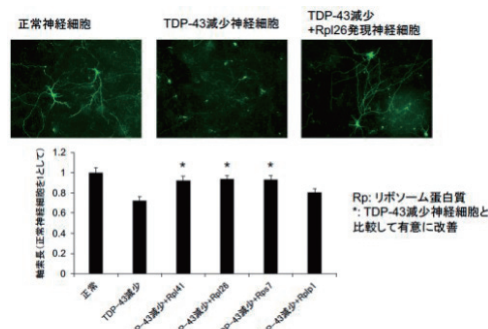


図2. TDP-43減少神経細胞でみられる軸索伸長障害に対するリボソームタンパク質の改善効果

αシヌクレイン抑制核酸による多系統萎縮症の治療研究

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

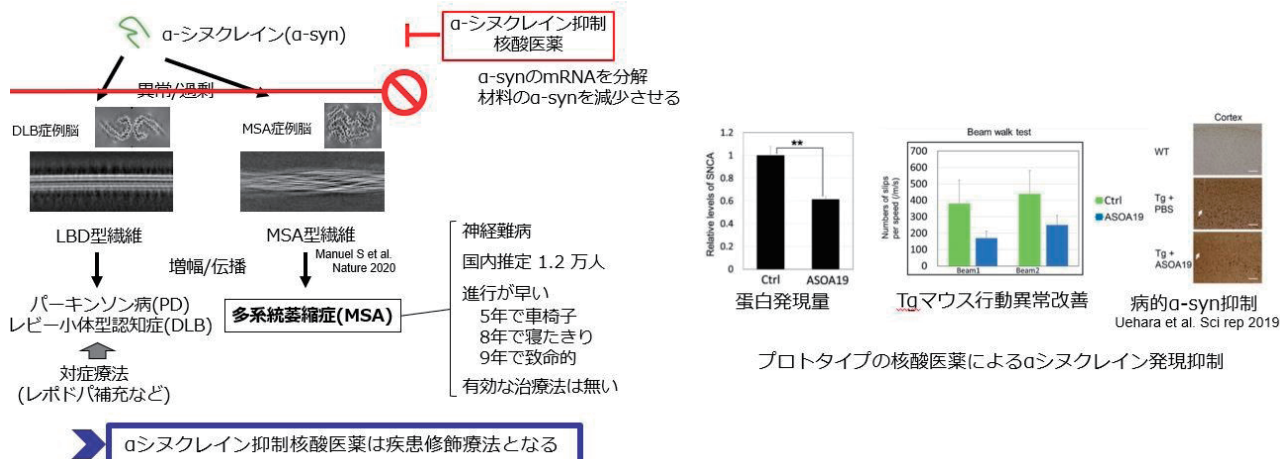
助教 木村 康義、教授 望月 秀樹

プロジェクト概要

多系統萎縮症 (MSA) は難治性神経変性疾患の一つで、国内で約1万2千名が罹患していると推定されている。多彩な症状が出現・悪化し寝たきりとなる進行性の疾患で、治療法はなく、治療法開発は高いニーズをもつ。MSAの患者の脳内ではパーキンソン病でも見られる異常なαシヌクレイン凝集体がグリア細胞に蓄積し拡大すると共に、神経細胞死が進行することが知られている。従って、αシヌクレインを抑制する治療法は、MSAの疾患修飾療法として期待されている。

我々はこれまで、αシヌクレインの発現を効果的に抑制する修飾核酸の開発を進めてきた。既にαシヌクレインの翻訳領域を標的とする候補配列の基本特許を取得しており、プロトタイプとなるAmNA配合修飾核酸がαシヌクレインの発現を効果的に抑制することを確認している。さらに、修飾核酸や架橋構造を改良し安定性を向上させた次世代核酸医薬の開発を進めている。これらの改良型αシヌクレイン抑制核酸はプロトタイプに比べて、安全性および有効性の面で改善していると期待しており、我々のもつMSA様パーキンソニズムを示す特許疾患動物モデルなどを用いて、有効性と安全性の検証を進めたい。非臨床POCが取得できれば、安全性試験および臨床試験への橋渡しを進める予定である。

本シーズは、αシヌクレインの発現抑制に基づくことから、MSAのみならず、国内20万人以上、世界で約600万人が罹患するとされるパーキンソン病やレビー小体型認知症に展開することも期待できる。



対象疾患：多系統萎縮症(本邦1.2万人)

特許情報：基本特許申請済

技術の特徴：新規修飾核酸を用い、配列を最適化したアンチセンスオリゴによる治療

市場性、開発における課題：より安全性・有効性の高い修飾核酸の開発

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウトもしくは医師主導試験への移行など