

Npas4関連因子を用いた脳梗塞の新規予防・治療法の開発

プロジェクト
責任者

1. 大阪大学大学院医学系研究科、2. 大阪大学大学院薬学研究科

教授 片山 泰一¹、招へい教授 坪井 昭夫²

プロジェクト概要

脳血管疾患は、本邦死因の4位となる発生頻度の高い疾患です。しかし、脳血管疾患の多くを占める脳梗塞(脳虚血)により脳が損傷した場合、失われた神経細胞や回路を補填するのに有効な治療法は未だに確立されていません。また、脳血管疾患は認知症と並び、要介護者を生む最大の要因です。そこで、「脳梗塞により破綻した脳の構造や機能を、どのようにして再構築し、修復するのか?」は、超高齢化社会において極めて重要な問題です。

これまでに、脳梗塞の発症初期において転写因子*Npas4*の発現が、梗塞部位の周囲の神経細胞で著しく誘導され、神経細胞の生死に重要な役割を果たすことは示唆されていましたが、*Npas4*の下流で細胞の生死を制御する遺伝子については、ほとんど究明されていませんでした。

私共は、マウスを通常のホームケージから移し、遊具などを加えた刺激の多い、新規のケージ(刺激の豊富な環境)で40分間飼育した後に、脳梗塞手術を行うと、驚くべきことに神経細胞死が、コントロールと比べて顕著に減少することを見出しました。これは、マウスを刺激の豊富な環境にさらすことで、大脳皮質ニューロンにおいて*Npas4*の発現が著しく増加したことに依ると考えられました。さらに、*in vitro* 脳虚血様負荷モデルを用いて、*Npas4*の下流因子を系統的に検索した結果、神経細胞死の抑制(神経保護)に関与する低分子量Gタンパク質に属する*Gem*を同定しました。また、マウスの脳であらかじめ*Gem*を一過性に発現させると、脳梗塞後の神経細胞死が顕著に減少したことから(図1)、*Npas4*により誘導される*Gem*は、L型電位依存性Ca²⁺チャネルの局在を阻害することで、細胞内へCa²⁺流入を減少させ、神経細胞死を抑制することがわかりました。

ヒトの大脳皮質オルガノイド培養に対して、脳虚血様負荷を与えた際にも、*Gem*のオーソログ遺伝子の発現が誘導されることから、脳梗塞治療の新たな創薬ターゲットとして期待されます(Takahashi *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 118: e2018850118, 2021)。

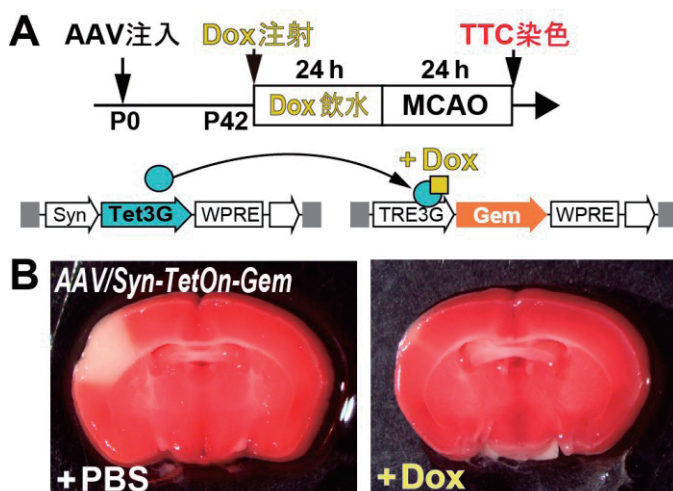


図1. マウス脳で予め*Gem*を一過性に発現させると脳梗塞後の神経細胞死が著しく減少した

A) 脳梗塞手術前に、アデノ随伴ウイルス AAV/Syn-TetOn システムを用いて、*Gem* 遺伝子を過剰発現させた実験の模式図。生後0日目(P0)の子マウスの脳室に、2種類のアデノ随伴ウイルス(AAV/Syn-Tet3GとAAV/TRE3G-Gem)を同時に注入した。42日後にマウスをPBS(phosphate-buffered saline)またはDox(doxycycline)で処理した後に、脳梗塞手術を行った。その24時間後にTTC染色を行い、梗塞巣のサイズを測定した。

B) マウスの脳であらかじめ*Gem*遺伝子を一過性に発現させると、脳梗塞後の神経細胞死が著しく減少することがわかった。

対象疾患のほかに特許情報：脳血管障害、特許出願準備中
技術の特徴、市場性、開発における課題：標的化合物の探索
希望する企業連携の内容：共同研究
企業とアカデミアの役割分担：製品開発、及び、その基盤研究

徐脈・失神に対する心拍数増加効果を持つFirst-in-class薬剤の開発 (NTC-801F KACHチャンネル選択的阻害剤の第Ⅱ相医師主導治験)

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

特任准教授 朝野 仁裕

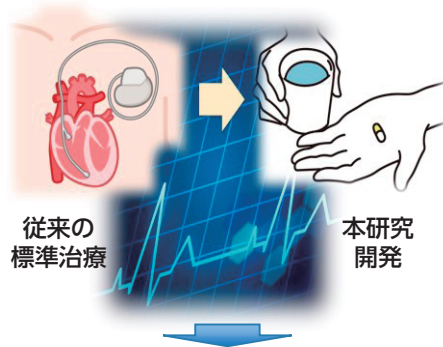
プロジェクト概要

NTC-801F (KACHチャンネル選択的阻害剤) は心拍数を安全に上げるFirst-in-classの治療薬剤です。当初希少難病治療薬として開発を開始しましたが、様々な原因で生じる徐脈においても心拍数上昇効果が確認されたことから、一般徐脈治療薬としての開発を目指します。

心拍数を下げる薬剤はβ遮断薬を中心に多く上市されていますが、逆に、徐脈に対して心拍数を上昇させる薬剤はこれまでになく、従来人工ペースメーカーの植え込みに頼っています。しかしペースメーカー植え込みは厳しい適応条件があり、全ての徐脈症例がその恩恵を受けることはできません。加えて体内への植え込みを必要とし、侵襲度の高い治療法です。

NTC-801Fは作用分子に対する高選択性と、作用分子発現の高特異性から、2重の高い特異性を有しています。加えて、作用機序の特性から、安全に心拍数を上昇させることができます。心毒性がなく、安全に安心して使用でき、高齢者や従来ペースメーカー適応の無い徐脈症例も利用可能な内服薬剤として有用性が推定され、早期開発が期待されます。

高侵襲デバイス治療から低侵襲薬剤治療へ



患者さんにやさしい治療法
第一選択薬として利用
進行増悪時、PM植込への橋渡しの役割を担うことも可能

NTC-801F薬剤の特徴

有効性を示唆する十分なエビデンス

- 明確な分子機序・I_{KACH}電流の抑制効果を確認
- 非臨床試験で心拍数増加のPOCを取得済

低心毒性・安全性を示す根拠 (QT延長、陰性変力作用がない)

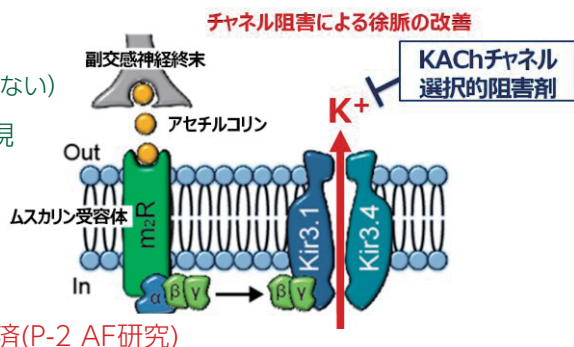
- 作用対象分子KACHチャンネルの刺激伝導系特異的発現
- NTC-801F自体のKACHチャンネルへの高親和性

臨床試験実施遂行のフィージビリティ

- 第Ⅱ相試験からの試験開始が可能 (P-1終了)
- 忍容性に問題ない用法用量で心拍数増加作用を確認済(P-2 AF研究)

KACHチャンネル選択的阻害剤の作用機序

First in Classの薬剤 KACHチャンネル阻害剤の開発



出口へ向けて の進捗

2022年3月に希少難病を対象とした先行試験 (第Ⅱ相臨床試験) を終了。一般徐脈も含めた有効性評価を次のPhaseで検証し、薬事承認申請を目指す。

対象疾患：有症候性徐脈性不整脈

特許情報：物質特許、用途特許他

技術の特徴：First-in-class薬剤、内服薬、低侵襲治療

市場性、開発における課題：一般治療薬、希少難病治療薬両面からの開発可能なポテンシャル

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウト等応相談、それに依りて医師主導、企業主導開発を視野