

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日間飼育した後に、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)。

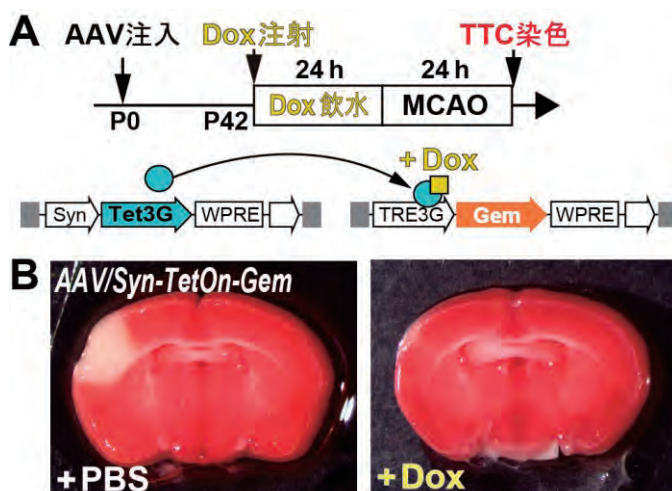


図1. マウス脳で予めGemを一過性に発現させると脳梗塞後の神経細胞死が著しく減少した

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)の仔マウスの脳室に、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

心筋炎に対する新規コンパニオンPET診断薬及び治療薬の開発

プロジェクト
責任者

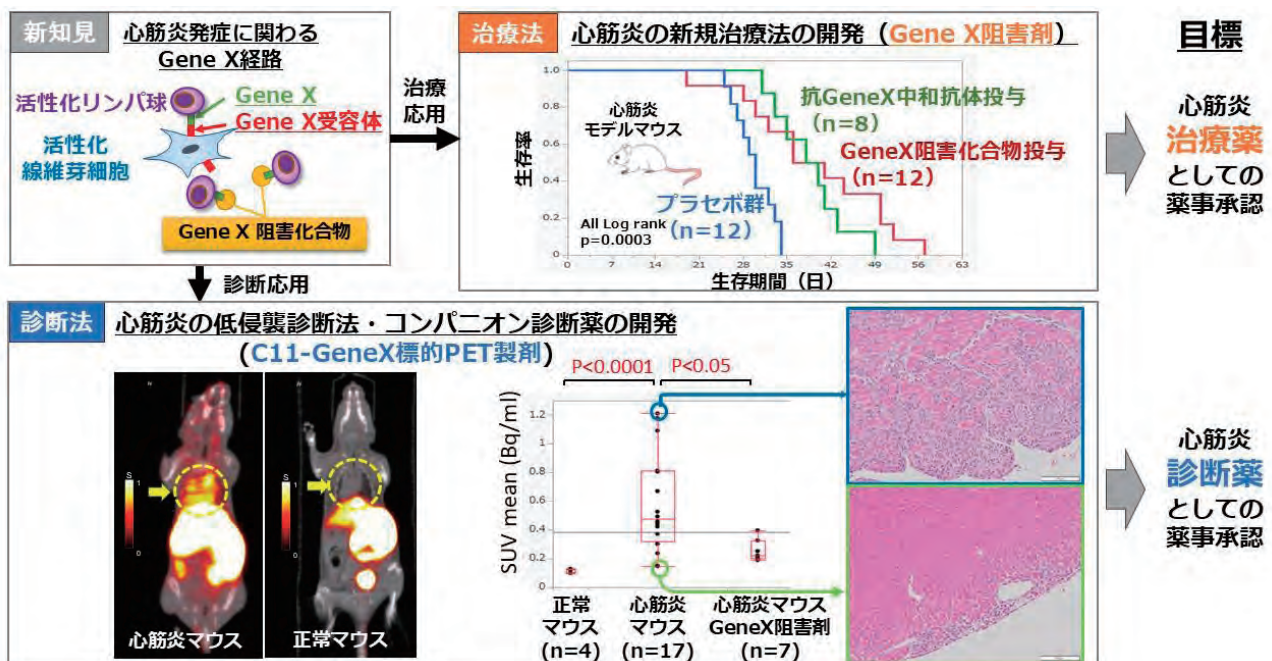
大阪大学大学院医学系研究科 医化学講座

准教授 松岡 研

プロジェクト概要

心筋炎は致死性が高く、現在も有効性を示した治療薬のないアンメットニーズな疾患です。近年Covid-19を含む重症感染症やmRNAワクチンに心筋炎が合併し、更に癌領域で頻用されている免疫チェックポイント阻害剤にも副作用として心筋炎が発症することから、心筋炎に対して有効な診断法及び治療法を確立する社会的重要性が増しています。

私達は心筋炎に対する新規診断法及び治療法を開発するために、心筋炎発症にGeneX⁺活性化リンパ球が関与し、GeneX阻害剤が心筋炎モデルの予後を改善させることを明らかにしました。更にこのGeneX阻害剤を放射性核種C11で標識した新規PETプローブを作製し、心筋炎モデルにおいて心筋に浸潤したGeneX⁺リンパ球をPET/CTにより検出することに成功しました。加えて、PET高集積心筋炎モデルは低集積心筋炎モデルと比較し、GeneX阻害剤が有効でした。以上より本PET製剤は従来の高侵襲な心筋生検に代わる心筋炎の低侵襲診断薬となるだけでなく、GeneX阻害剤のコンパニオン診断薬にもなるため、両シーズを組み合わせることで心筋炎の予後を著しく改善させることが期待されます。今後本PET製剤とGeneX阻害剤の臨床POCを取得するために、協力して頂ける企業を探しています。



対象疾患：心筋炎（国内2,200人/年、世界180万人/年）

特許情報：物質特許、用途特許

技術の特徴：コンパニオンPET診断薬と治療薬の両シーズを組み合わせることで著しい予後改善効果が期待できる

市場性、開発における課題：臨床POCを取得するための企業サポートが必要

希望する企業連携の内容：臨床治験実施の支援、及びライセンスアウト