

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
事後評価報告書**

研究開発課題名	神経変性疾患に対する革新的創薬研究のための新たな霊長類モデルの確立
代表機関名	国立精神・神経医療研究センター
研究開発代表者名	関 和彦
全研究開発期間	平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

1. 研究開発成果

中枢神経系疾患に対する創薬における大きなハードルが動物実験からヒト臨床試験への移行 (translation) である。これまで多くの前臨床試験はラットやマウスなどの齧歯類を用いて行われてきた。齧歯類は小型で繁殖効率がよく、遺伝子改変技術により作出された動物を容易にライン化できるため一般的には優れたモデル動物である。しかし、齧歯類の脳の構造や機能は解剖学的・生理学的観点からヒトと大きく異なる。従って、中枢神経系を対象とした細胞治療のモデル動物としては最適とは言い難く、そのため動物実験での実験結果がヒト臨床で制限されないリスクが充分考えられる。実際に、齧歯類では効果の確認された薬剤が臨床試験では効果が示されなかった例は多い。コモンマーモセットは霊長類の中では珍しく多産で、性成熟までの期間や妊娠期間、出産間隔が短い。そのため、マカク類と比較して圧倒的に繁殖効率がよく、さらに小型 (3-400g) のため高いスループットでの治療効果の検証が可能である。また前頭葉の割合がヒト同様に大きい・高い社会性を有するなど齧歯類に比べて脳構造・機能がヒトに近似しているという利点を有する。従って、コモンマーモセットによる疾患モデルの確立は、今後の創薬研究を促進する可能性がある。

このような背景から、国立精神・神経医療研究センターでは遺伝子改変技術を用いた疾患モデルマーモセット作出のための技術開発を行ってきた。標的疾患は遺伝子改変技術による病態再現性に優れかつ遺伝子変異の程度により早期発症が期待できるポリグルタミン病に着目し、そのうち世界的にも頻度が高い脊髄小脳失調症 3 型 (SCA3) を対象としている。本研究では、この蓄積された技術を用いて SCA3 モデルマーモセット系統を樹立し、その表現型解析を行うことによって疾患のオンセットや進行に反応するバイオマーカーを確立し、当該系統を用いた創薬研究の可能性を広げることを目的とした。

研究は、4 つのチームの連携によって行われた。発生工学チーム (富岡) は NCNP で誕生した founder 世代 (発症後) の精子を利用して第二世代を獲得した。このモデルは早期発症型であったので、発症時期を人為的に制御できるシステムを導入したマーモセット個体の獲得に成功した。SCA3 の主となる行動表現型は運動失調であることが知られている。そこで、行動解析チーム (関) は早期発症型においても発症以前から計測できるような、行動表現型評価方法を開発し、発症に鋭敏に反応する行動評価項目をみつけた。生化学解析チーム (和田) はモデルマウスで確立した

プロテオーム解析方法をマーモセットに応用した。マーモセットから採取できる血液量は限定されているが、その少量サンプルでも可能なプロテオーム解析方法を確立した。その結果、上記で得られた第二世代マーモセットの解析が行えるようになった。非侵襲脳イメージングチーム（花川）は、齧歯類よりサイズが大きい脳を有するという有利な点を活かして、SCA3 モデルマーモセット脳の構造やグルコース代謝などを、MRI やポジトロン断層画像（PET）などによって経時的に評価し、健常マーモセットのデータと比較することを目的として研究を行ってきた。早期発症型であるため、幼児期からの撮像が必要であり、そのための麻酔方法、撮像・解析方法を独自に開発した。それによって、SCA3 モデルを発症前から縦断的に計測し、脳形態の変化を示唆する結果が得られた。次の3年間は、本研究で確立したモデル動物及び表現型解析方法を用い、更に多くのバイオマーカーを確立し、それらを用いて創薬研究を行う予定である。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

- ・ポリグルタミン病を対象としたマーモセットモデルの構築を行い、行動解析やイメージング解析によりモデルの妥当性を調査した。また、行動バイオマーカー、電気生理バイオマーカーの確立に成功した。
- ・今後、創薬研究に使えるかについては更なる検証が必要である。

以上