

令和元年度（平成 31 年度）LEAP 中間評価結果

2020/7/21

研究開発課題名	リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用
研究開発代表者	青木 淳賢（東北大学大学院薬学研究科 教授）
プログラスマネージャー (PM)	岸川 勝哉（東北大学大学院薬学研究科 特任（客員）教授）

結果内容

本研究開発課題では、ヒト臨床レベルでの機能がほとんど未解明であるリゾリン脂質の産生メカニズムと生理機能や病態機能の解明を通じ、創薬・バイオマーカー開発などの医療応用を実現し、社会実装を経て公共福祉へ貢献することを目指している。リゾリン脂質の産生に関しては前駆体と産生酵素を、また機能に関しては受容体とリガンドを研究対象として、研究開発代表者と共同研究者のそれぞれの高い専門性と研究推進力を基に、以下の各研究テーマで顕著な成果が得られている。

まず、LEAP 課題に先立つ研究成果としてリゾホスファチジン酸 (LPA) 産生の責任酵素の一つである Autotaxin (ATX) の検出系を確立し、肝硬変のバイオマーカーとして保険収載した。肝線維化の評価は慢性肝疾患の診療に必須であるが、現在の標準評価法である肝バイオプシーは侵襲性が大きいため改善が求められてきたので、低侵襲性の採血で肝線維化を評価できるようになった意義は大きい。この成果の獲得を皮切りに、LEAP 課題でリゾリン脂質関連研究が幅広く展開していった

LEAP 課題研究期間において、まず、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) 患者の血清において、フォスファチジルセリン-フォスホオリパーゼ A1 (PS-PLA1) が健常人よりも高値を示し、SLE の重症度診断に有望なマーカーであることを見出した。現在、企業と連携し、臨床性能試験を実施することが決まっている。

続いて、この成果を、リゾホスファチジルコリン (LPC)、リゾホスファチジン酸 (LPA) の研究に応用展開し、神経障害性疼痛の発症マーカーとしての可能性を探索し、LPA と LPC が脊柱管狭窄症を判別できる高感度、高特異性バイオマーカーとして有効であることを特定した。現在、学会等のルートによる保険収載を目指している。

さらに、複数種のリゾリン脂質受容体を標的とした創薬研究を企業との共同研究で積極的に進めており、今後の創薬開発が期待される。

また、改良型 G タンパク質を用いた新規評価系としてバイアスド GPCR 作動薬評価系を構築し、Cell 誌に報告した。この手法は、G タンパク質を介する様々なシグナル系を簡便に測定することが可能であり、実例としてバセドウ病診断薬開発への応用展開を行い国内企

業と共同で特許を出願しており、今後の展開にも期待がかかる。

以上の顕著な成果をさらに確固たるものにするために、また、本課題の研究開発期間後半の方向性、内容、優先順位などの判断に資する次を助言する。

バイオマーカーの研究開発を進める際には、薬事承認取得に向けての開発の困難さを考慮して、マーカーの種別が診断マーカーと活動性マーカーのいずれが適切かを明確にすることが肝要である。また、病態の各ステージにおけるマーカー分子の関与度合いを深掘りする研究も行うべきである。

また、研究開発代表者は令和 2 年度から東京大学へ異動するので、研究開発分担者の一人である東京大学医学部附属病院の矢富教授グループとの連携をさらに深め、臨床サンプル研究の利用価値をより高めることを推奨する。

加えて LEAP 研究を通じて当初の研究テーマから多くの成果が得られているが、研究開発期間の後半では、研究テーマの優先順位を明確にし、事業開発につながるテーマに研究資源を集中的に投入すべきである。

以上、研究開発代表者を中心とする研究体制を、製薬企業での長年の創薬研究経験を基にして企業等との連携や知財の確実な権利化等に長けるプロジェクトマネージャが束ねて精力的かつ総合的な研究開発が展開され、具体的成果と萌芽的成果の双方の獲得が認められており、本研究開発課題は概ね順調な進捗を見せている。研究開発期間の後半において、事業開発に向けたさらなる成果獲得を期待する。

以上