



DNW-17015 の概要

課題番号 : DNW-17015

課題名 : GM1-ガングリオシドーシス脳病態に有効な新規低分子シャペロン治療薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

檜垣 克美 (国立大学法人鳥取大学研究推進機構)

課題番号 DNW-17015 では、GM1-ガングリオシドーシスの原因酵素である変異型 β -ガラクトシダーゼを標的として、その活性を上昇させる低分子シャペロン化合物の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

GM1-ガングリオシドーシスの患者では、ライソゾーム酵素の β -ガラクトシダーゼに変異がみられ、折りたたみ構造の異常により小胞体で合成後速やかに分解されるため、酵素活性が著しく低下又は消失する。その結果 GM1-ガングリオシドが全身に蓄積し、進行性の中樞神経症状により GM1-ガングリオシドーシスが発症する。

変異型酵素に対して、基質類似構造を有するシャペロン化合物を結合させ、構造異常を補正し、小胞体での分解を逃れ、ライソゾームへの輸送を促進することで酵素活性を上昇させる。これにより、ガングリオシドの蓄積を抑制し、中樞神経症状の改善を目指す。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

GM1-ガングリオシドーシス脳病態に対して効果を示す経口剤 (低分子シャペロン化合物)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

1) 変異型 β -ガラクトシダーゼに対する低分子シャペロン化合物である NOEV を見出し、*in vivo* で標的酵素の活性上昇効果と、基質蓄積抑制効果を示すことを明らかにしている。

2) NOEV と比較して、標的酵素に対する阻害活性が低く、酵素活性上昇作用が同等以上の化合物を創出している。

3) *in vitro* 及び *in vivo* における独自の薬効評価系を開発している。

創薬ブースターにおいて、以下の試験を実施した。

PI が保有されている複数の化合物について *in vitro* 薬理試験及び *in vitro* 薬物動態試験を実施するとともに、*in vivo* 薬物動態試験及び薬効試験に必要な原薬を合成した。

- 創薬に向けたアプローチ：
 - 1) 簡易的な *in vivo* 薬物動態試験を実施し、*in vitro* 薬理活性、*in vitro* 及び *in vivo* 薬物動態プロファイルから最も薬効が期待できる化合物を選定した。
 - 2) *in vivo* 薬効試験において、標的組織の酵素活性上昇及び GM1-ガングリオシドの蓄積抑制効果などを評価し、POC を確認した。
- 知財対応：

取得済み特許 : 「糖脂質代謝異常処置剤」登録番号: 特許第 6422018 号
- 最終目標：

得られた成果を基に、導出に向けた対応を行う。

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。