

■ 慶應義塾／慶應義塾大学病院

タイトル	発表者	ページ数
慶應義塾大学におけるシーズ探索・育成と実用化に向けた取り組み	原田 英治	2
早期肝がんに対するPKC δ を用いた新規高感度診断法の開発	山田 幸司	18
植物由来エクソソーム様小胞を担体とした経口核酸医薬の開発	黒田 雅彦	29
神経細胞保護効果を有する新規パーキンソン病治療薬の開発	大江 知之	45

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
令和五年度成果報告会

慶應義塾大学におけるシーズ探索・育成
と実用化に向けた取り組み

発表者：原田英治

○原田英治、許斐健二、松木絵里、
笠間隆志、長谷川奉延

1. 拠点紹介

- 1-1. 慶應拠点としての特色
- 1-2. ARO拠点としての特色
- 1-3. 組織体制

2. シーズ探索・育成と実用化に向けた取り組み

- 2-1. 首都圏AROコンソーシアム（MARCO）を活用した領域融合型研究支援
- 2-2. シーズ選定と医師主導治験候補選定
- 2-3. シーズ管理と産学連携用公開データベース（DB）
- 2-4. 医療系ベンチャー支援

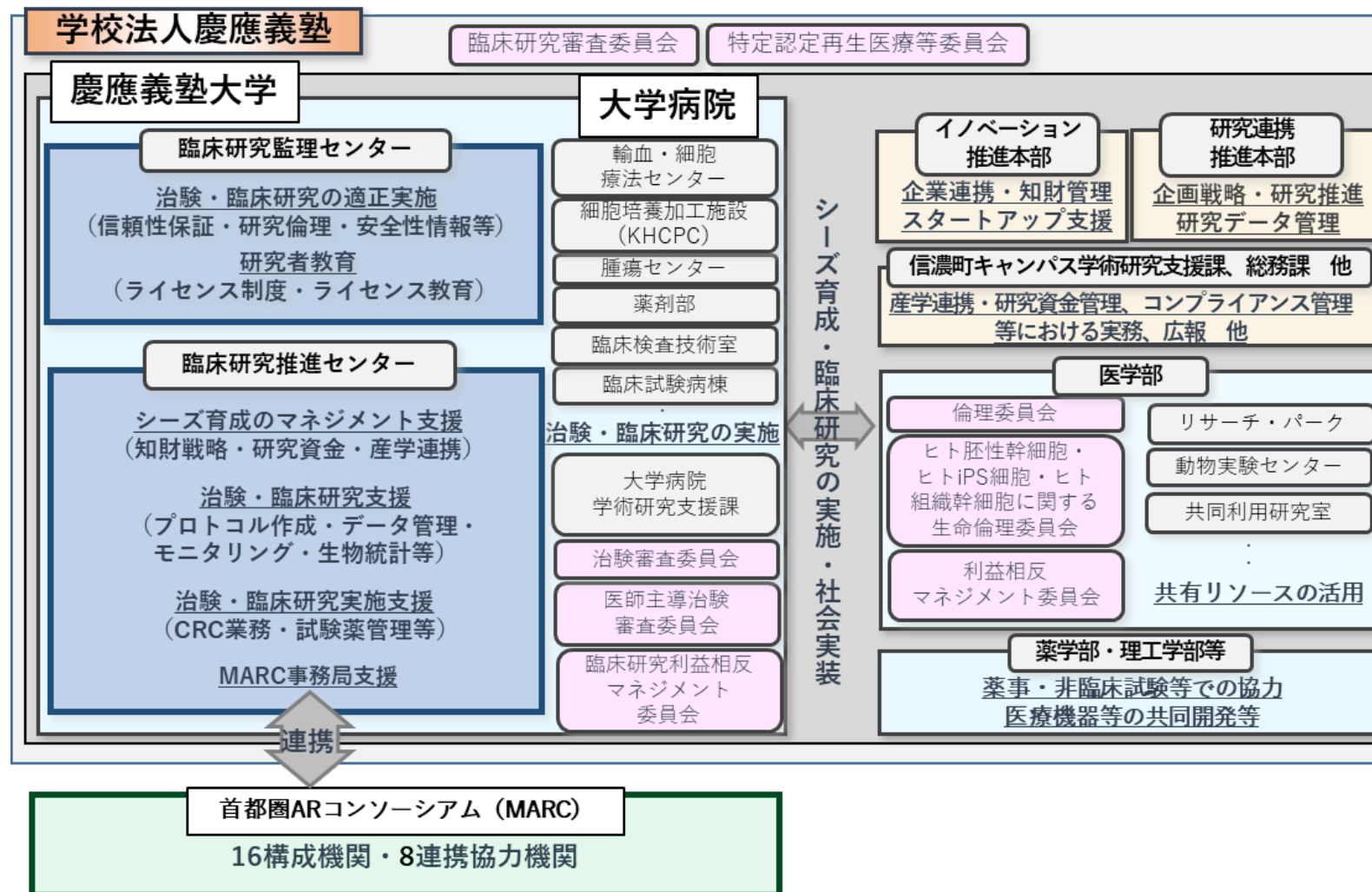
1-1. 慶應拠点としての特色

- ・私立大学病院
 - －機動的な人材雇用・制度改革が可能
- ・東京都区内という立地条件
 - －多くの有力な大学・研究機関が集積
 - －首都圏の私立大学を中心としたコンソーシアム（MARC）構築
- ・優れた基礎研究実績に基づく重点領域
 - －がん：がん幹細胞、がん免疫療法、オルガノイド培養 他
 - －免疫疾患：免疫疾患、腸内細菌叢 他
 - －再生医療：疾患iPS細胞による創薬スクリーニング、iPS細胞による再生医療
- ・多層的な産官学連携
 - －強力なマネジメント体制の下、潜在的な社会的課題・ニーズを学際融合研究の社会実装につなぐ慶應オープンイノベーション(OI)構想、未来医療型医療システムの基盤となるAIホスピタルの実装と展開、産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)や共創の場支援プログラム(COI-NEXT)を通じた産学官共創拠点の形成

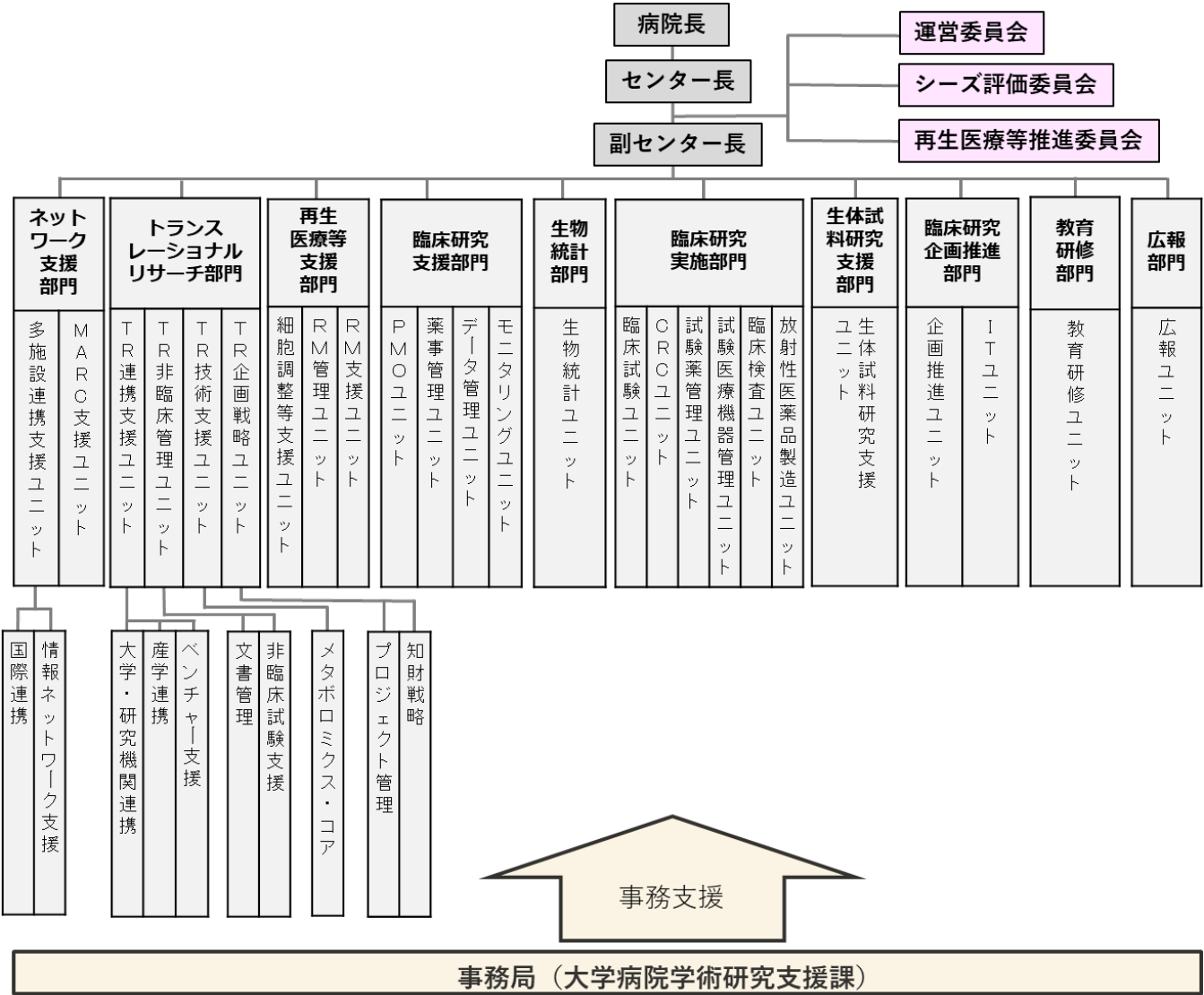
1-2. ARO拠点としての特色

- ・「橋渡し研究支援拠点」と「臨床研究中核病院」の両方の機能を備えた唯一の私立大学
- ・橋渡し研究支援拠点：
 - －シーズ育成のためのProject Management (PM) 支援、開発薬事支援、細胞培養加工施設 (CPC)、メタボロミクス・コアによる開発技術支援など
- ・臨床研究中核病院
 - －治験・臨床研究支援、人材育成、First in Human (FIH) 試験が実施可能なPhase I ユニット
- ・臨床研究を支援・管理する体制強化
 - －臨床研究支援を担う「臨床研究推進センター」と適正な実施を促す「臨床研究監理センター」の両輪体制
- ・再生医療領域の支援強化
 - －再生医療等支援部門の設置、病院CPC (KHCCPC) の開設など

1-3. 慶應拠点の組織体制：全体像



1-3. 慶應拠点の組織体制： 臨床研究推進センター



2-1. MARCを活用した領域融合型研究支援



Metropolitan
Academic
Research
Consortium



■ 首都圏ARコンソーシアム（Metropolitan Academic Research Consortium: MARC）

構成機関

（臨床研究体制を有する医歯系大学）



連携協力機関

（理工学等の大学・学部、独立研究機関等）



連携・相互協力
マッチング

全体で病床数は3万を超え、多施設共同治験が可能

革新的な異分野シーズの創出に寄与

- ・ MARCは2017年1月に設立され、現時点で24機関（＝構成機関16機関＋連携協力機関8機関）によって運営
- ・ 5つのワーキンググループ（①体制整備、②シーズ発掘、③教育・人材交流、④臨床研究、⑤領域融合）と運営会議において、ミーティングを定期的に行い、様々な取り組みを行っている
- ・ 2022年4月に一般社団法人化し、組織運営におけるコンプライアンス確立、社会的信用の増大を目指している

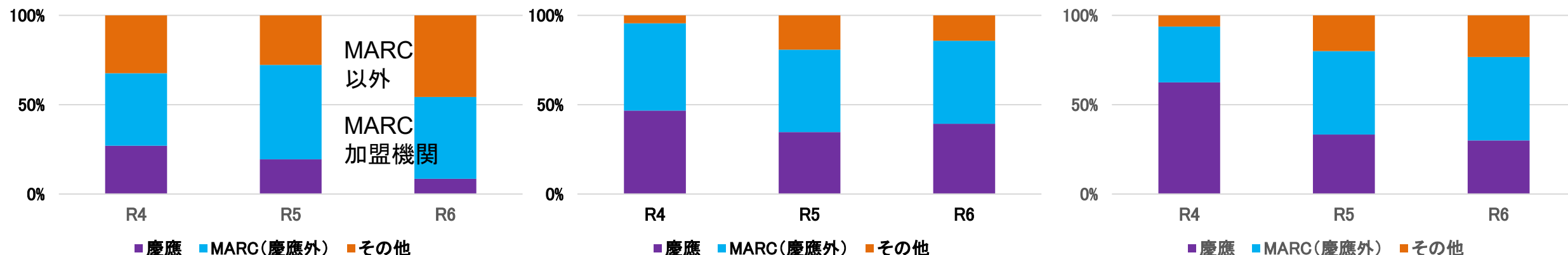
2-1. MARCを活用した領域融合型研究支援

■ 拠点外シーズの発掘・支援

シーズH応募割合

新規シーズA応募割合

preF/シーズBFC応募割合



・ 慶應拠点における研究費公募において、拠点外シーズの応募割合が多く、全てのカテゴリーにおいて拠点外シーズの中でもMARC加盟機関からの応募が半数以上を占めている。

⇒MARCの加盟機関から毎年一定数応募があることから、MARCがシーズ発掘の場として定着している。

・ 一方で、さらなる発掘の場を広げるためには、MARC加盟機関以外からの応募も重要であり、これまで応募実績の無い機関に対し、積極的にアプローチを行っている。

⇒R6年度シーズHではMARC加盟機関以外からの応募割合が増加

2-2. シーズA選考

選考プロセスのフローチャート

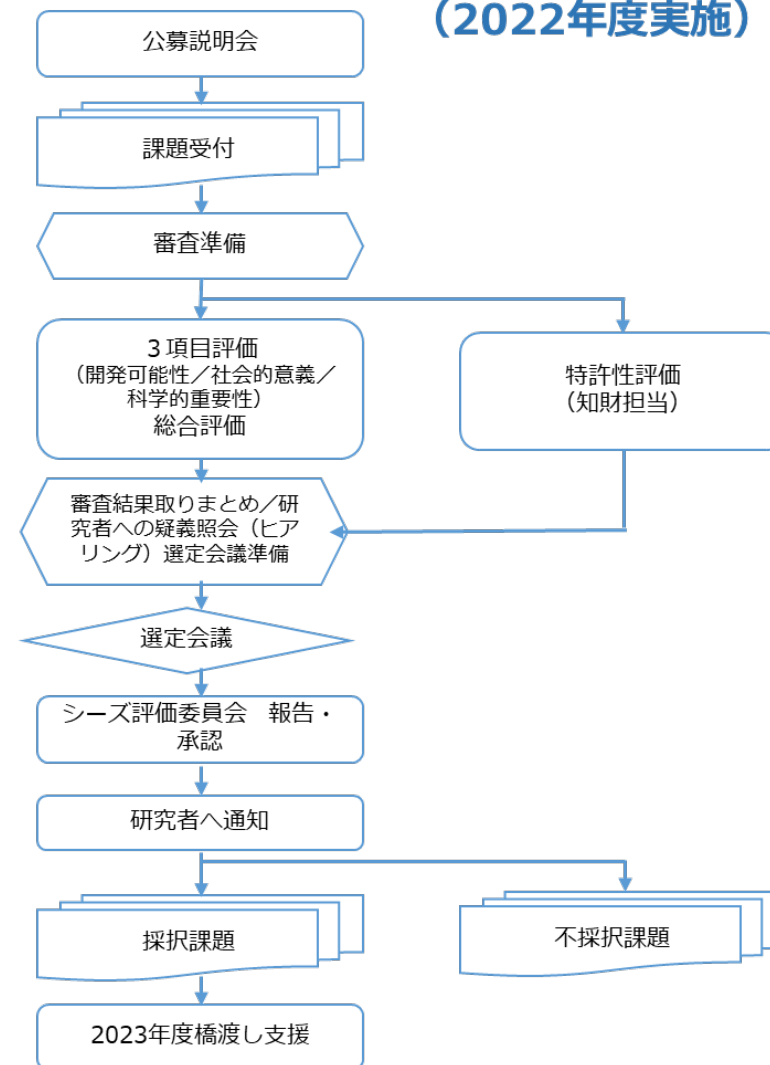
左図のとおり

評価項目・評価点・採択基準

- 評価は4項目（特許性、開発実現性、社会的意義、科学的重要性）及び総合評価について**拠点内外の区別無く**審査する。
- 審査員の構成
特許性評価（足切り対象）：審査員・知財担当者：5名
 （臨床研究推進センター・弁理士、研究連携推進本部・知財専門員）
3項目（開発実現性、社会的意義、科学的重要性）及び総合評価：
審査員14名（TR部門／RM部門メンバー、学術研究支援課・専門員、総合医科学研究センター、イノベーション推進本部、）
- 項目ごとの評価ポイント
 各項目1～5点で採点（相対評価）し、その平均点をシーズの評価とする。

審査項目	審査のポイント
①開発可能性	- 薬機法における、医薬品、医療機器、再生医療等製品、体外診断用医薬品として、開発が可能か？ 2年以内に特許出願が達成できる課題か？
②社会的意義	- 希少疾患、難治性疾患などアカデミアの行うべき課題を重視 - 難治性疾患（治療方法の無い疾患）の治療を目的 - 患者さんのQOLを著しく改善することを目的 - 医療経済を抜本的に改善する可能性がある
③科学的重要性	- 新規標的分子や新規作用機序に対するものを重視 - 医療技術を抜本的に改善できる可能性のあるシーズ
総合評価	- 上記3項目評価を踏まえ、各委員は5段階の相対評価を行う - 各委員の総合評価の平均が判定基準となる
特許性（足切り対象項目）	4段階評価：「明らかに特許性がないもの」「特許性に乏しいもの」「特許性は見込めるもの」「判定不能」 「明らかに特許性がないもの（手術手技など特許対象外シーズも含む）」は足切り対象課題とする。可能であれば根拠となる先行技術についてコメントを頂く。 「特許性が乏しいもの」についても、可能であれば具体的にコメント頂く。（2年以内に関連特許出願の達成が見込まれるレベルか？） 「判定不能」については書面審査後採択対象となった場合、研究者へ照会の上、判断する。

2023年度橋渡しシーズA審査フロー図 （2022年度実施）



2-2. シーズPreF/B/F/C選考

選考プロセスのフローチャート

左図のとおり

評価項目・評価点・採択基準

学内外のメンバーによる**評価委員ボード（25名）**から専門分野を勘案して1課題あたり5名の評価委員を割り当て、以下の評価項目・評価点・採点基準にて評価：

評価項目

- | | |
|---------------------|------------------------|
| (a) 事業趣旨等との整合性 | (e) 研究開発実施体制 |
| (b) 事業目標達成の可能性 | (f) 実用化に向けて総合的に勘案すべき項目 |
| (c) 科学的・技術的な意義及び優位性 | (g) 総合評価 |
| (d) 計画の妥当性及び実施可能性 | |

評価点・採点基準

個別評価（a～f）：

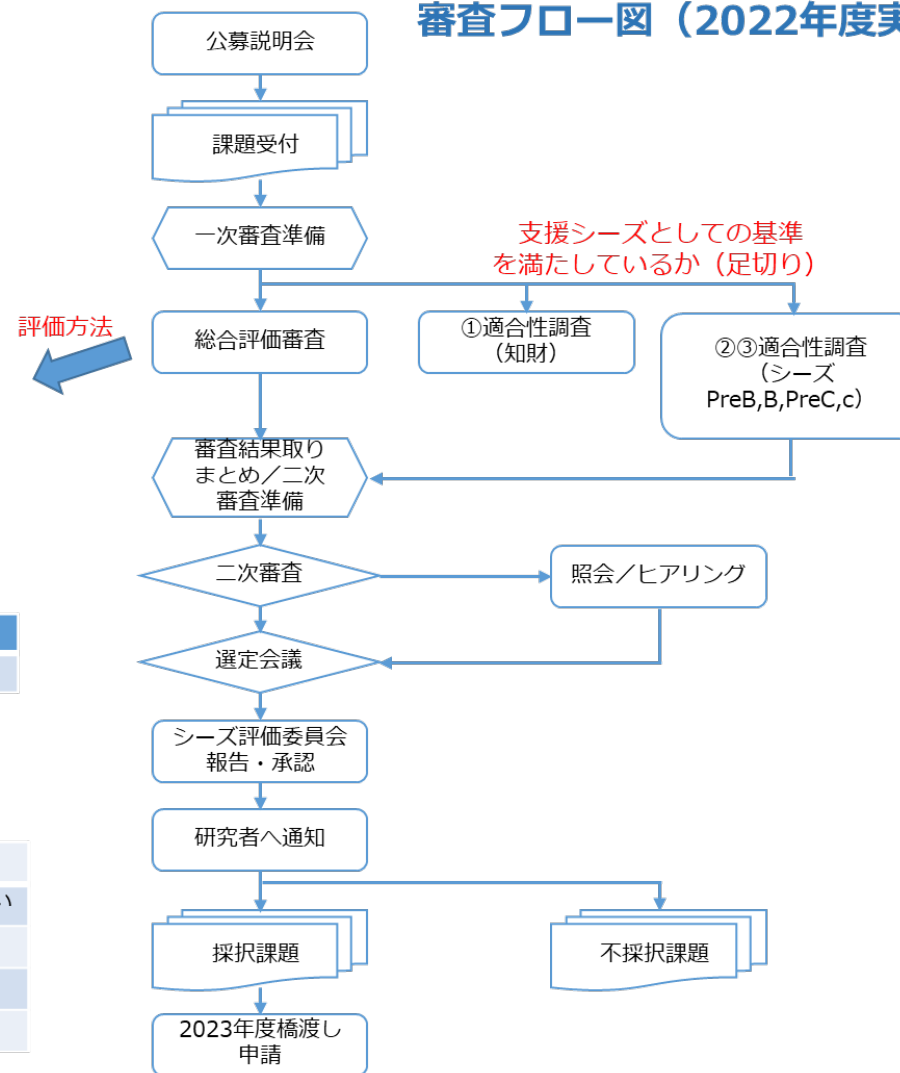
A	B	C	D
優れている	妥当である	やや問題がある	問題がある

総合評価（g）：

10段階評価で行い、各委員は「採択してよい」と評価する場合に6点以上を、「採択すべきでない」と評価する場合は5点以下を付け、各委員の総合評価の平均を各課題の評価点とした。

10	並外れて優れている	5	やや良い
9	極めて優れている	4	良いとも悪いともいえない
8	大変優れている	3	劣っている
7	優れている	2	非常に劣っている
6	良い	1	極めて劣っている

2023年度橋渡しシーズPreF、F、B、C 審査フロー図（2022年度実施）



2-2. 医師主導治験候補選定

【目的】

臨床研究中核病院として医師主導治験の実施を活性化するため、院内から候補を募り支援する

【方法】

①院内の研究者を対象とした医師主導治験候補の募集

→治験開始予定時期、対象疾患の概要と病態、治験デザインの構想（及び背景・根拠エビデンス）、国内外の薬事承認取得状況、非臨床試験データの状況等の項目を、Googleフォームから回答してもらう

②応募案件に対するヒアリングの実施と優先順位付け

→ヒアリング（研究者による説明15分、Q&A45分）を実施後、優先順位検討会議にて優先順位を検討

医師主導治験実施に関する以下の充足性
①対象疾患における臨床上の位置づけ
②臨床開発（出口）戦略
③該当治験の実施を妥当と判断した科学的根拠
④非臨床試験データ
⑤研究実施に向けたリソース（人・もの・研究資金）
⑥治験開始に向けたタイムライン
⑦知財管理
総合評価
①医師主導治験を実施するための充足性
②医師主導治験を実施するための実施可能性
③医師主導治験の実施に向けたタイムライン
研究者へのフィードバックコメント

副センター長
臨床研究企画推進部門/臨床研究支援部門長
臨床研究推進部門企画推進ユニット員
臨床研究支援部門PMOユニット員
臨床研究支援部門薬事管理ユニット員
TR部門員
AMED資金獲得担当
（再生医療案件がある場合）再生医療等支援部門員

ヒアリングには、研究者から提示された医師主導治験候補の治験実施実現に向けた方向性の検討も含むため、各ヒアリング参加者が前向きなフィードバックコメントを作成・研究者に返却

③医師主導治験候補案件選定会議による選定

→②の結果すなわち治験開始見込み時期、実施体制、資金獲得状況、非臨床データ充足性、プロトコル作成状況等を踏まえて、病院長を筆頭とする医師主導治験候補案件選定会議において、支援の優先順位を決定し、支援体制を検討

【結果と考察】

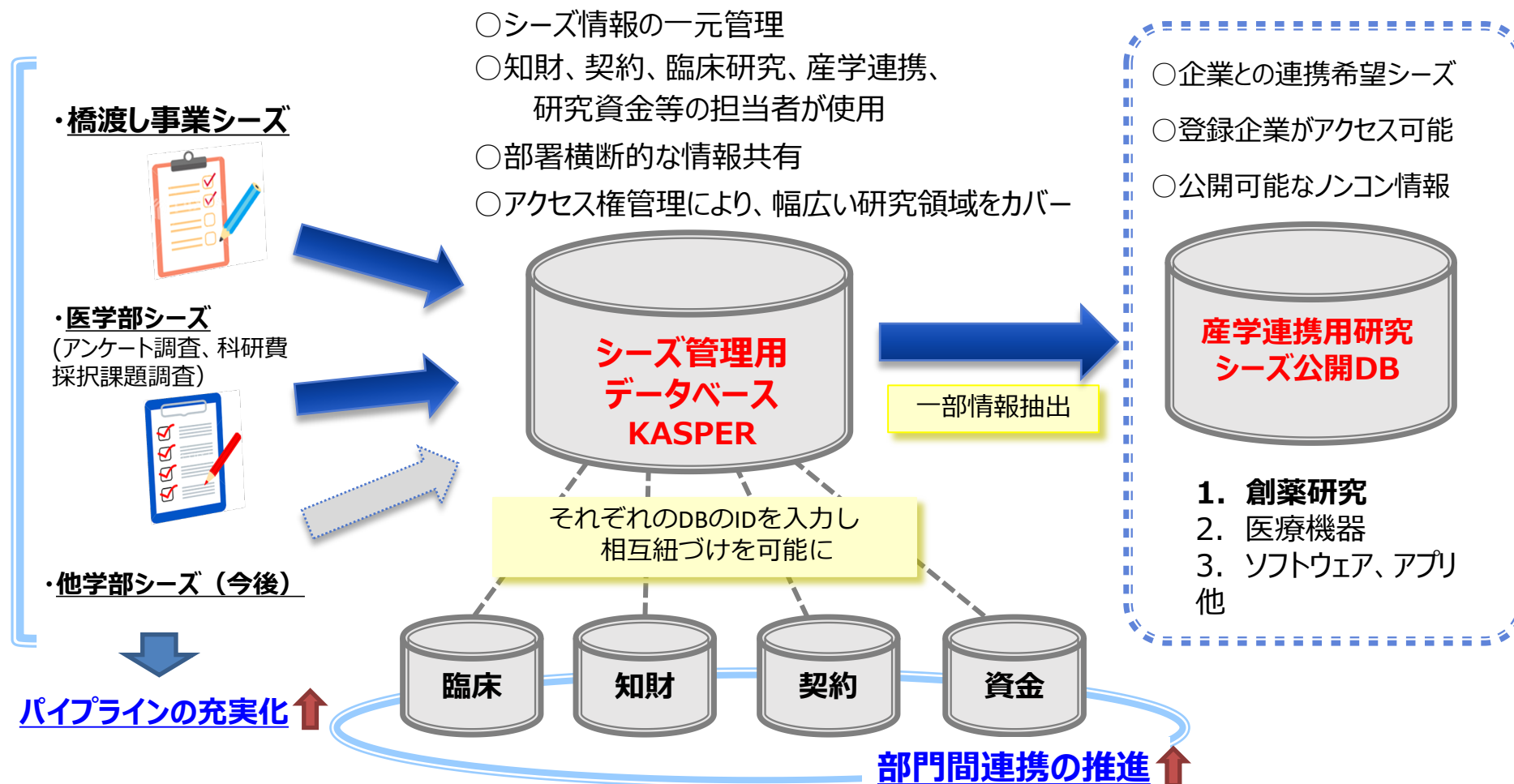
令和2～4年度で、研究者から計40件の応募があり、そのうち4件が治験届提出、1件が治験届提出に向け準備中である。院内における潜在的医師主導治験候補を掘り起こす仕組みとして機能している

2-3. シーズ管理と産学連携用公開データベース

KASPER (Keio Academia Seeds Platform for Emerging Researches)

✓ シーズ管理データベースKINOSの後継版として、機能を拡充した **“KASPER”** を構築 **【シーズマネジメント強化】**

✓ KASPERより一部情報を抽出して **“産学連携用 創薬研究シーズ公開データベース”** を構築 **【産学連携強化】**



2-3. シーズ管理と産学連携用公開データベース

○ 産学連携用創薬研究シーズ公開データベース構築の目的

患者への革新的医薬品や医療サービス開発のため、アカデミア発の最先端の学術研究の成果と企業のニーズを効率的に結び付ける窓口としたい

○ データベースの特徴

- **橋渡し研究（拠点内外）、医学部**で支援中の研究シーズを格納し、ワンストップでの検索が可能
- **ノンコンフィデンシャル資料**をダウンロード可能
- 高品質の情報提供に加え、**更新、進捗を見える化**
- **コンシェルジュ機能**を付帯

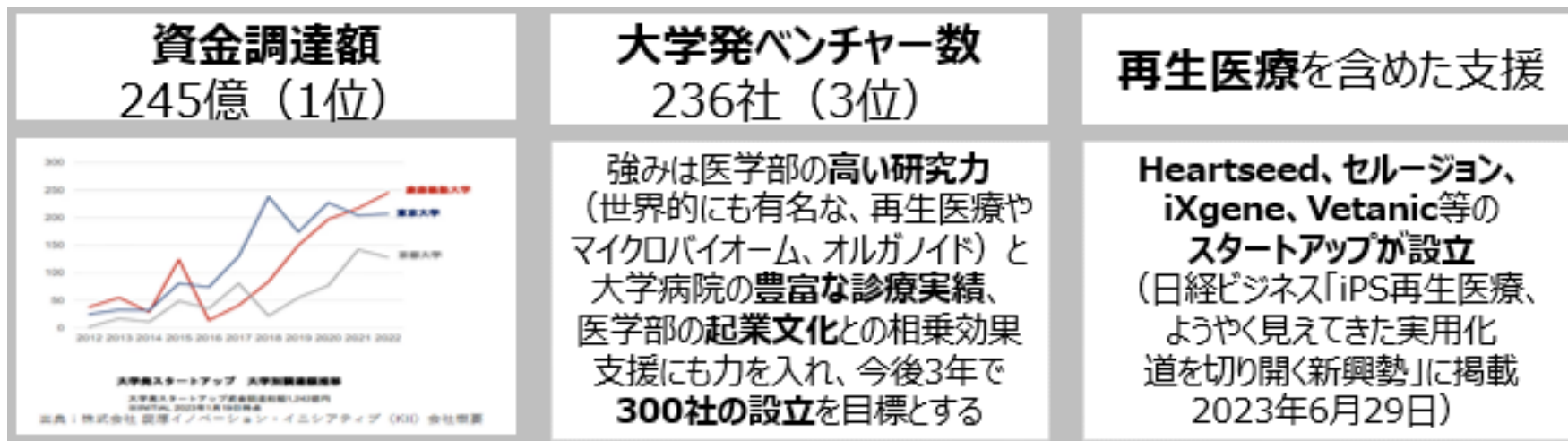


橋渡しプロジェクトマネージャー、産学連携担当が契約締結まで**丁寧・迅速な対応**を実施
e.g. 研究者との面談仲介、議論のファシリテート、知財・契約担当への調整・引継ぎ等



2-4. 医療系ベンチャー支援: 概要

- 臨床研究推進センターは**医療系ベンチャー**を対象とした相談窓口を設置し**支援を提供**
- 医療系ベンチャーへの基礎から臨床の**シームレスな研究開発支援**が可能
- 慶應義塾においては、2022年度**大学発スタートアップ**の**増加数首位**（前年比+61社）
- 大学発ベンチャーの**資金調達額**は2022年245億円と**首位**



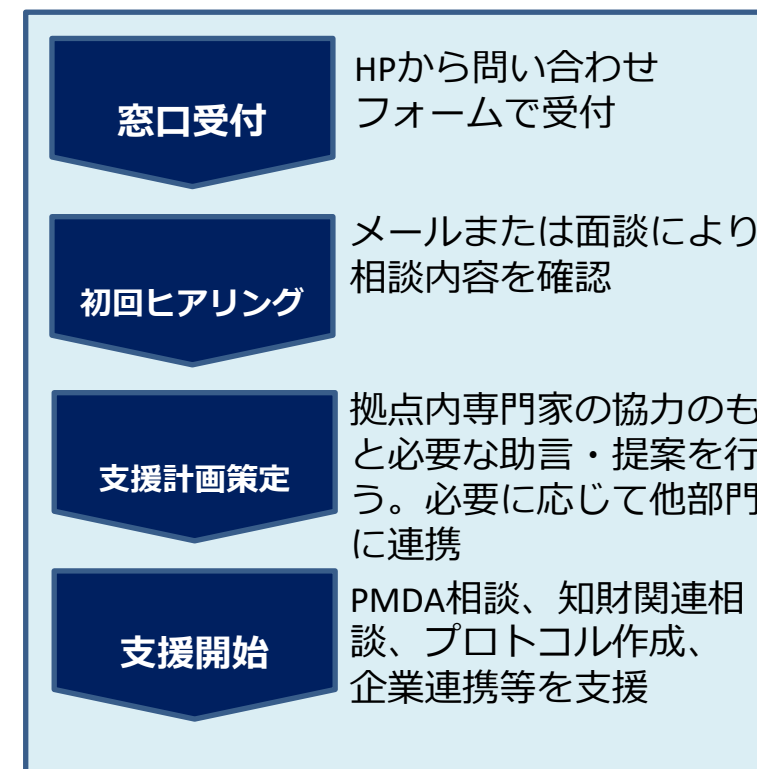
各分野のプロフェッショナルな人材を活用し、基礎から臨床へのシームレスな研究開発を支援

臨床研究推進センター（病院）

- 橋渡し研究支援により蓄積された研究開発支援やARO機能が充実
- **最適な知財戦略・産学連携・非臨床試験及び臨床試験計画のデザイン・規制当局対応**などの支援パッケージを提案、基礎研究の成果を戦略的に臨床試験まで橋渡し、企業連携経験者による支援・助言が可能

イノベーション推進本部（大学）

- 「慶應EIR（客員起業家）モデル」で**経営プロ人材による早期起業と事業立ち上げ**の実現
- 優れた研究シーズを持ちながらも、経営人材がいないために起業が難しいケースの解消



法人内のベンチャー支援・育成を行う部門との連携・取り組みについて

■ 臨床研究推進センター（病院）

⇒医学部だけでなく、理工学部、薬学部、先端生命科学研究所など複数の部署からの研究シーズをもととする、医療系ベンチャーにARO機能を用いた支援、提携企業連携支援等を行う

■ イノベーション推進本部 スタートアップ部門（大学）

⇒研究開発に基づいた大学発ベンチャーの起業支援、スタートアップ支援を行う

■ 慶應イノベーション・イニシアティブ（Keio Innovation Initiative, KII）

⇒慶應内外の初期段階の大学発ベンチャーに投資し、IPOまでの期間をより短く、効率的に進める支援を行う
慶應のオフィシャルベンチャーキャピタル

上記の関連部署との連携を取り、適切な役割分担を定めてベンチャー支援の効果を最大化するための連携構築を進めている

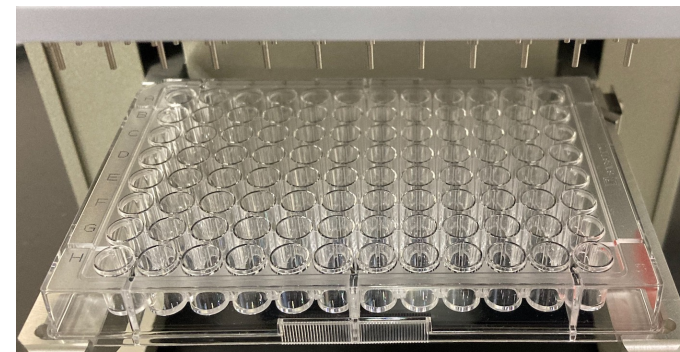
早期肝がんに対するPKC δ を用いた新規高感度診断法の開発

代表発表者：山田 幸司（東京慈恵会医科大学 医学部生化学講座）

共同発表者：及川 恒一（東京慈恵会医科大学 医学部内科学講座消化器・肝臓内科）

目的：

現在の肝がんの血液バイオマーカー（AFP, PIVKA-II, AFP-L3）は特に早期発見の場面での感度が低い。今後増加する代謝性肝疾患（MASH等）由来肝がんやSVR後発がんに対応し、早期発見・根治療法対象ステージで診断できる新規血液バイオマーカーが求められている。発表者は本来細胞内に局在するはずのプロテインキナーゼCデルタ（PKC δ ）が肝がん細胞で分泌することを報告した（Cancer Res, 2021; PNAS, 2022）はそこで、肝細胞癌診断における血清PKC δ の新規バイオマーカーとしての有用性を臨床患者血清を用いてサンドイッチELISA法で評価する。



方法

1. 肝細胞癌診断能を評価する

肝細胞癌特異的であるのか？ 健常人または他の消化器癌との比較

慢性肝疾患における既存のAFP, PIVKA-II（DCP）との関連性と比較

2. 早期肝細胞癌診断における有用性を評価する

とくに単発、2cm未満の早期肝細胞癌

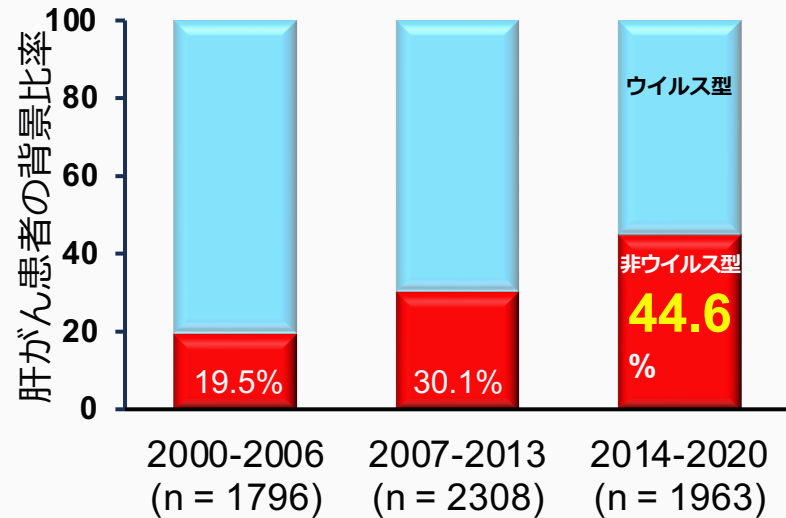
本邦における肝がんの変遷

肝がんは「第4期がん対策推進基本計画」の中で**難治性がん**に列挙・記載されている

【肝がんの現状】

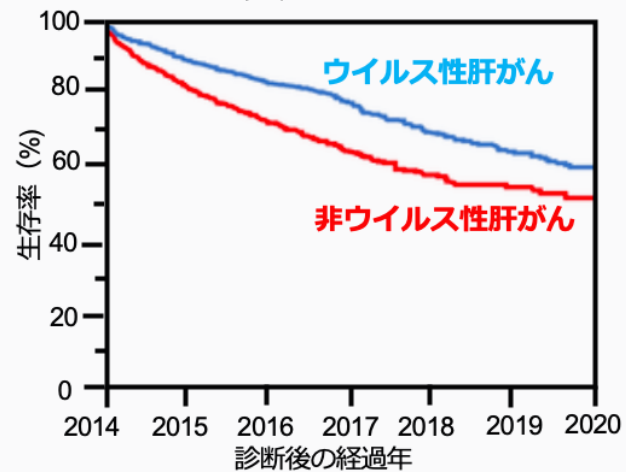
- ✓ 近年、本邦では非ウイルス性（主にMASHやMASLDなど代謝性肝疾患）肝がんが増加傾向（下左図）。
- ✓ 肝がん予後はウイルス性では改善されているが、非ウイルス性では改善が見られない（下中央図）。
- ✓ 非ウイルス性肝がんは既存のバイオマーカーでは早期発見が困難であることが判明した。
- ✓ **肝がんの本態解明は遅れており**、有用なバイオマーカーや腫瘍消失・減退目的の治療薬はない。

【患者背景の推移】



Toyoda et al., Aliment Pharmacol Ther 2022を改変

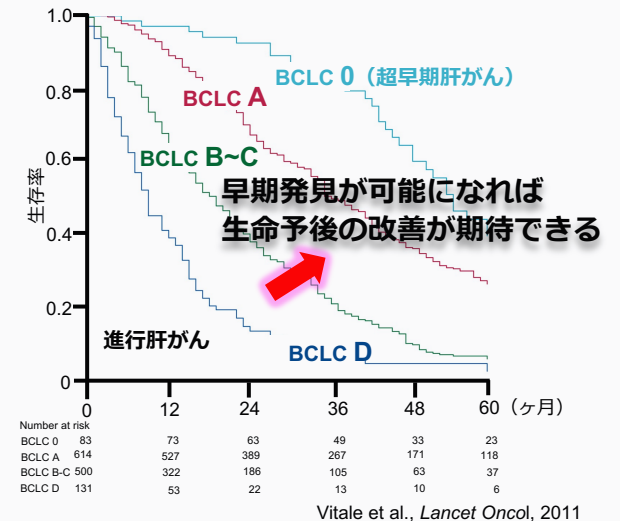
【肝がん変遷と予後の推移】



- ◆ ウイルス性に対する成績向上
- ◆ 非ウイルス性は成績改善が見られない

Reig et al., J Hepatology, 2022

【OS曲線から見る早期発見の重要性】

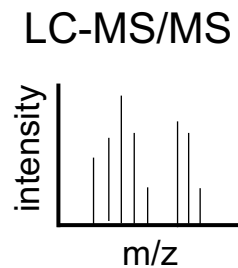
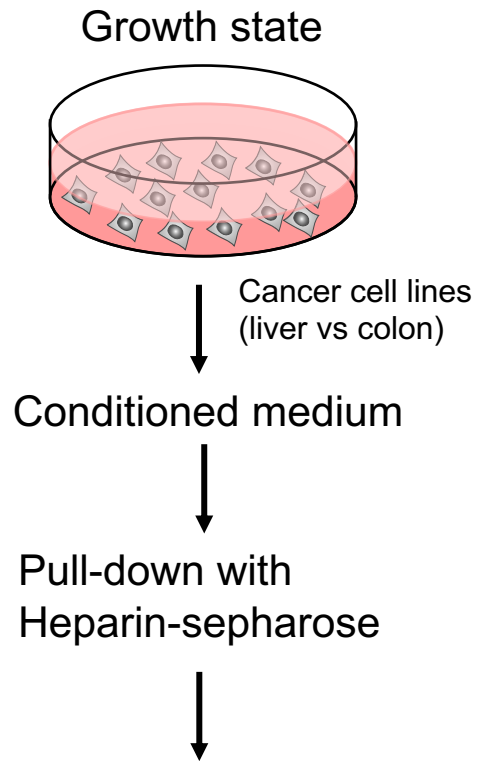


【医療ニーズ】

既存のバイオマーカー検査ではMASH性肝がん診断能は低く、MASH性肝がんのサーベイランスシステムの改善が医療ニーズである

PKC δ は肝がん細胞株に特異的に細胞外放出される

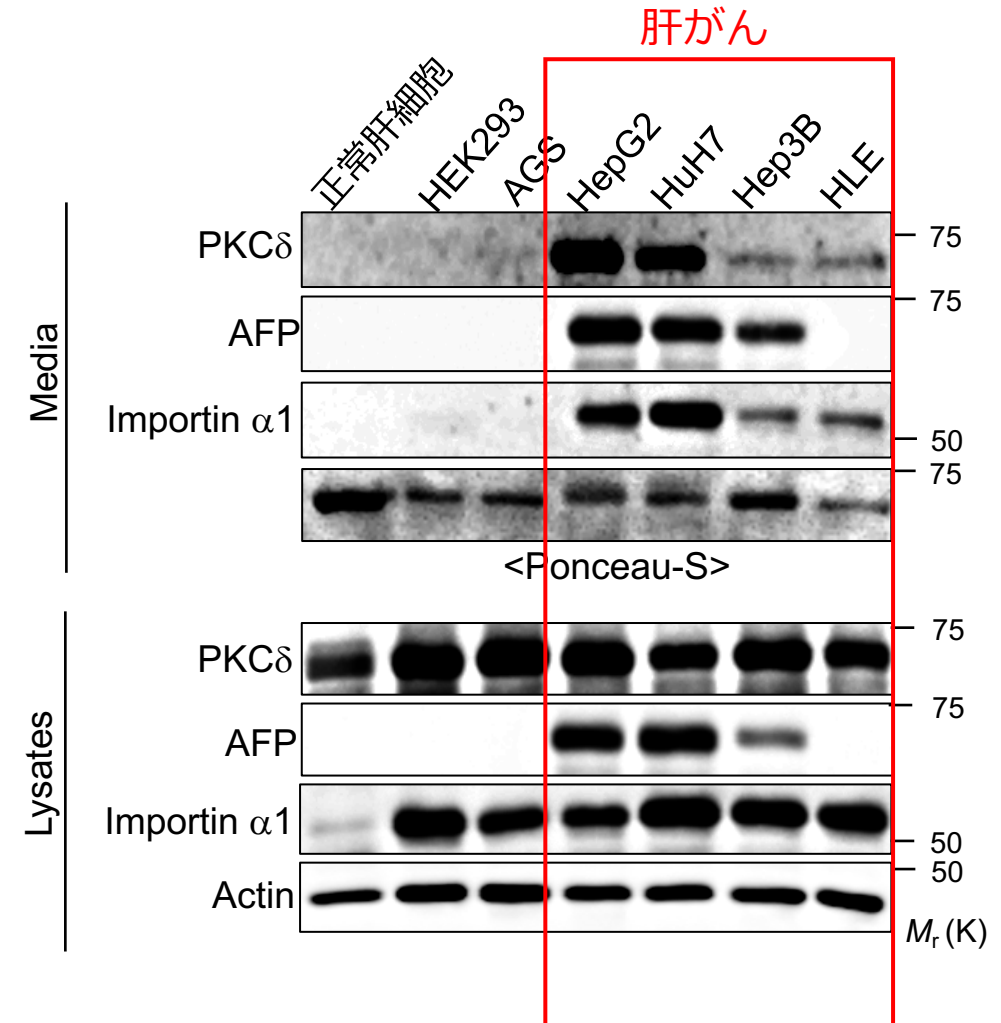
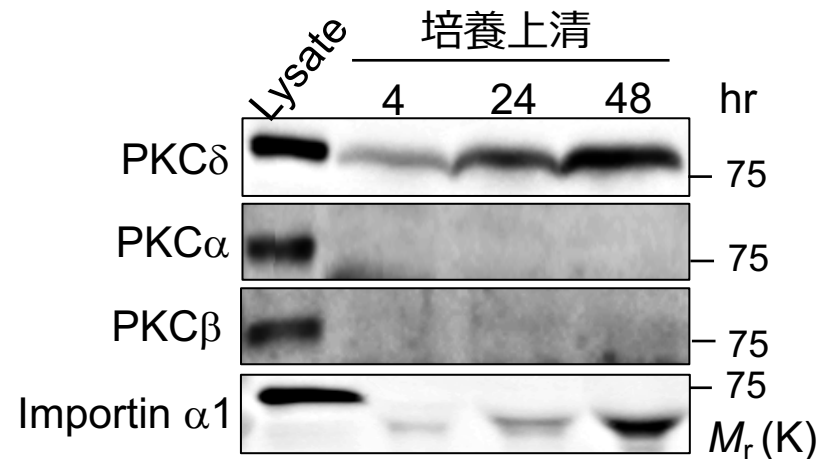
Yamada et al. *Cancer Res*, 2021



【タンパク質の網羅的解析】

無標識サンプル間比較定量プロテオミクス解析
(2-Dimensional image Converted
LCMS (2DICAL))

増殖期のHepG2細胞 (>97%)



対象

健常人 9 例または他の消化器がん 1 1 例

胆管がん 5例（肝内胆管がん 3例、肝外胆管がん 2例）

膵がん 3例

大腸がん 3例

慢性肝疾患 182例

年齢中央値 70歳、男/女 129/53例

HBV/HCV/NBNC 18/70/94例

慢性肝炎/肝硬変 48/134例

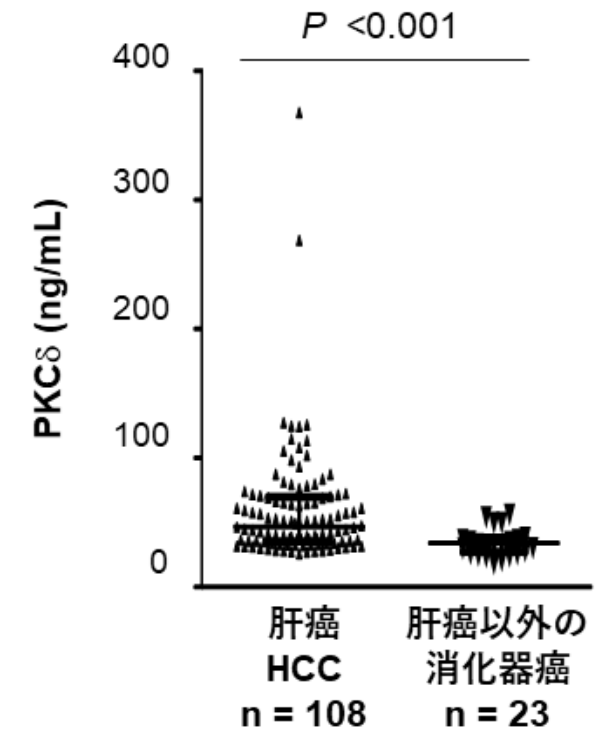
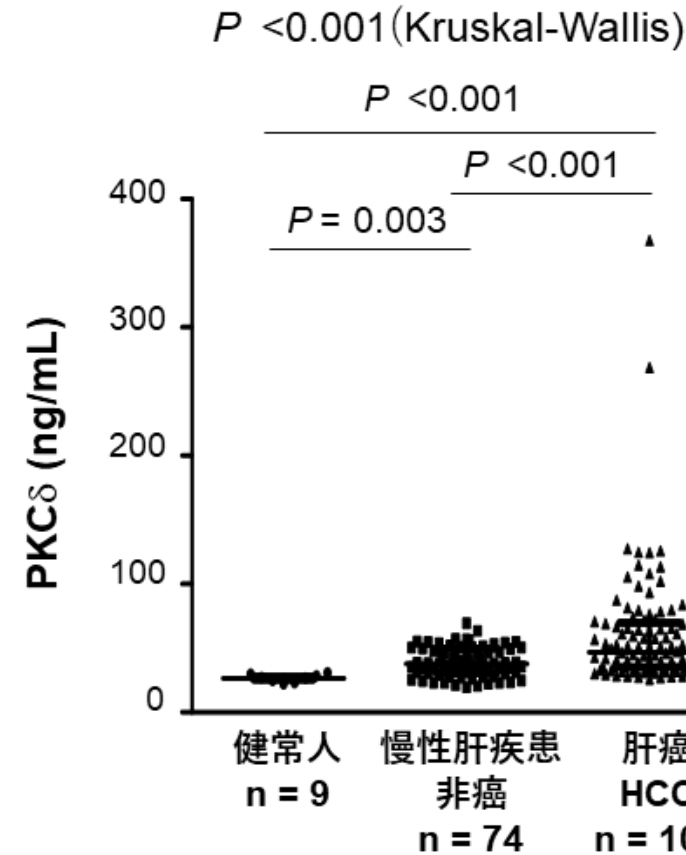
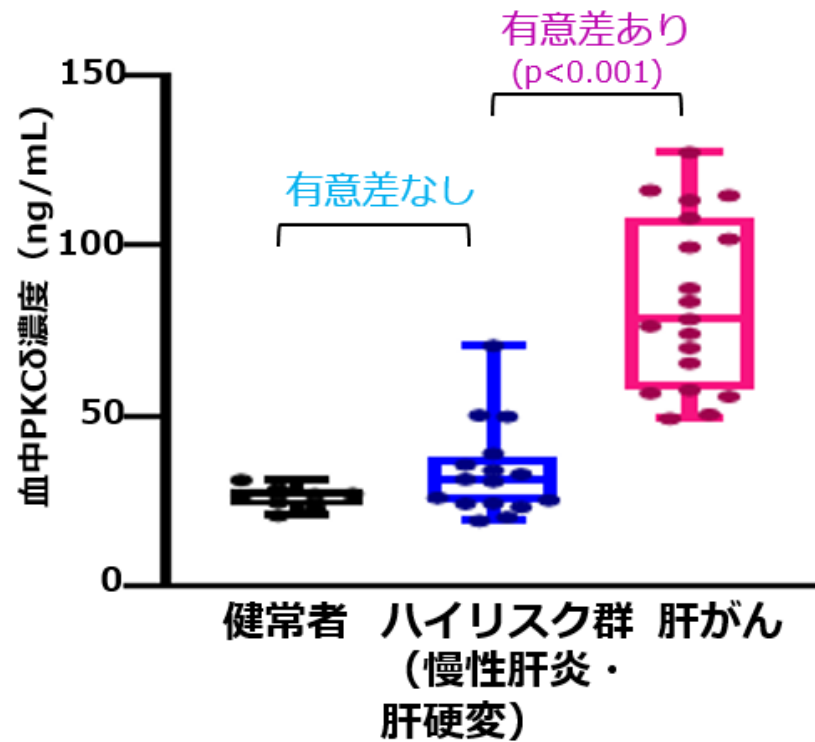
非がん 74例 肝細胞がん 108例 (UICC stage I/II/III/IV 40/40/18/10)

早期肝細胞がん(単発かつ2cm未満) 19例

血中PKC δ が肝がん患者で高率に検出される

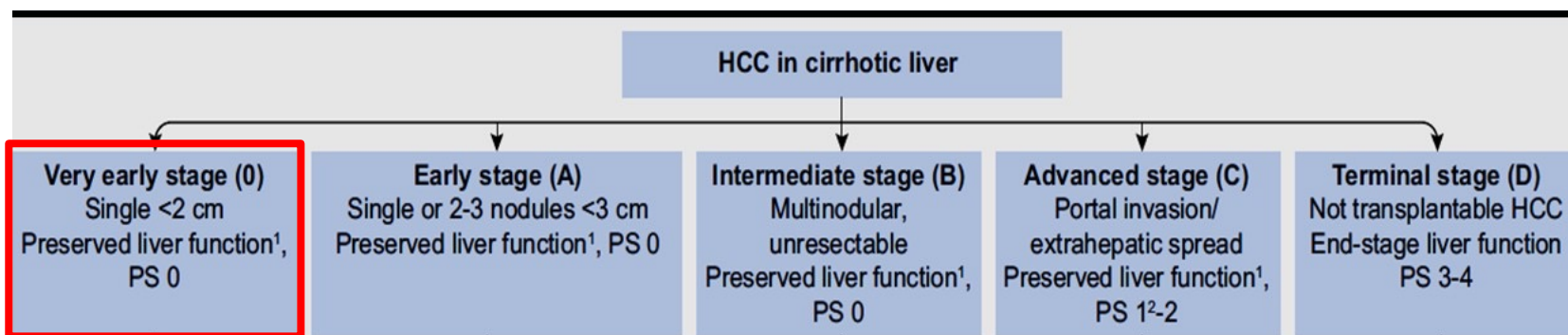
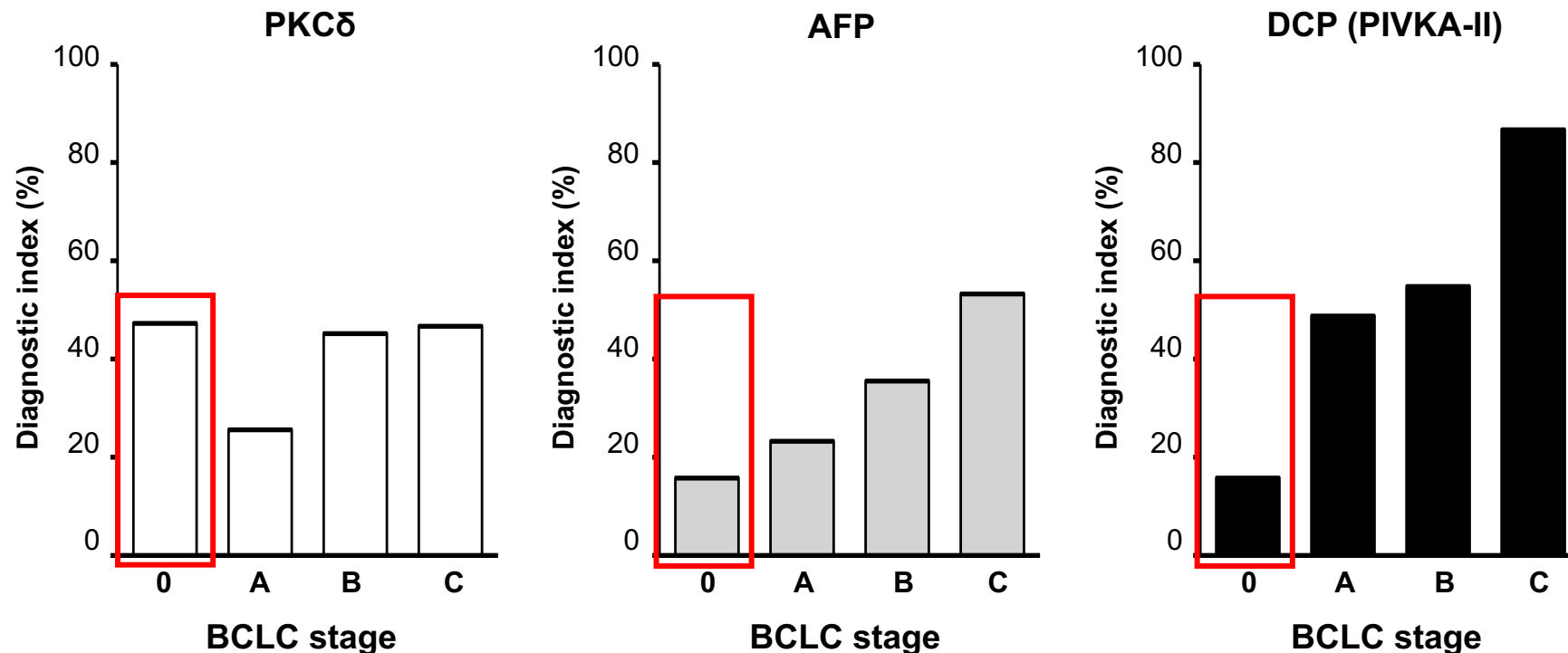
Yamada, Oikawa, Tago, et al., *Cancer Res*, 2021
Oikawa, Yamada, Tago et al., *GastroHep Adv*, 2023

特許第7267527号



血中PKC δ は既存の腫瘍マーカーと比較してBCLC stage 0 超早期HCC患者でも高値を示す

Oikawa, Yamada, Tago et al., *GastroHep Adv*, 2023



血中PKCδは既存の腫瘍マーカーと比較して早期肝細胞がん患者（単発かつ2cm未満）でも診断能が高い

Oikawa, Yamada, Tago et al., *GastroHep Adv*, 2023

	sensitivity	specificity	PPV	NPV	accuracy
Single marker					
AFP>20	15.0	98.6	75.0	81.1	80.9
PIVKA-II>40	15.0	93.2	37.5	80.2	76.6
PKCδ>57.7	45.0	97.3	81.8	86.7	86.2
Double markers					
AFP and PIVKA-II	25.0	91.9	45.5	81.9	77.7
PKCδ and AFP	45.0	95.9	75.0	86.6	85.1
PKCδ and PIVKA-II	55.0	90.5	61.1	88.2	83.0
Triple markers					
PKCδ and AFP and PIVKA-II	55.0	89.2	57.9	88.0	81.0

早期診断に有用である

PKCδは既存のマーカーと比較してBCLC stage 0超早期肝がん (単発, 2cm以下)でも診断能が高い

Nakagawa, Oikawa, Yamada, Tsubota, Tago, et al. *Biomarkers*, 2024

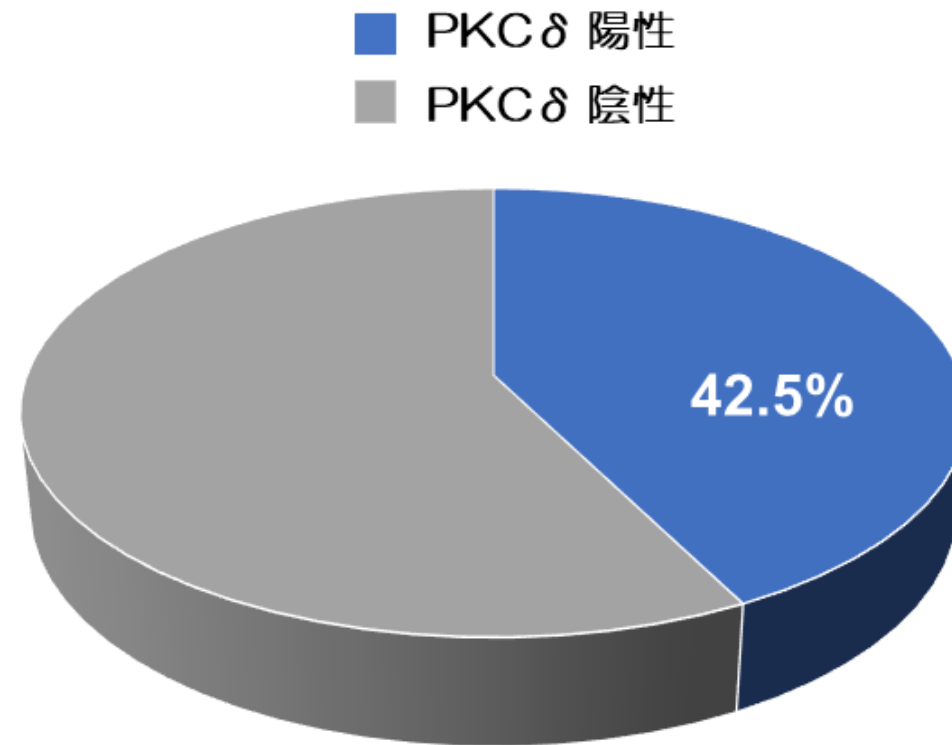
viral HCC	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	正確性 (%)
Single marker					
AFP>20	13.0	96.2	60.0	71.4	70.7
PIVKA-II>40	4.3	96.2	33.3	69.4	68.0
PKCδ>57.7	47.8	100.0	100.0	81.2	84.0

nonviral HCC	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	正確性 (%)
Single marker					
AFP>20	10.3	91.8	30.0	75.0	71.1
PIVKA-II>40	37.9	84.7	45.8	80.0	72.8
PKCδ>57.7	51.7	92.9	71.4	84.9	82.5

ウイルス性、非B非C性の背景別でも診断能が高い

AFP(-), PIVKA-II(-)HCC患者における血中PKC δ の優位性評価

Oikawa, Yamada, Tago et al., *GastroHep Adv*, 2023

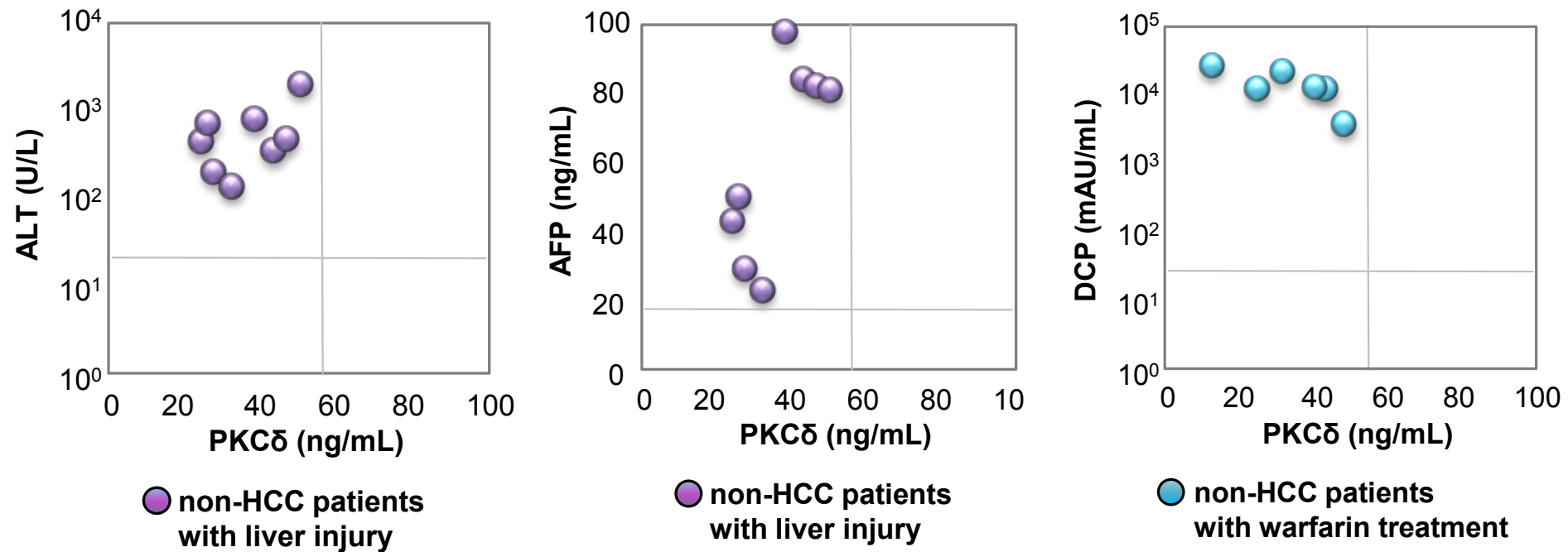


AFP (-) PIVKA-II (-) HCC

血清PKC δ は、早期発見の機会が失われ、そのため進行がんで見つかるケースが多かったAFP(-)PIVKA-II(-)肝細胞がん患者を約半数拾い上げることが可能である

肝障害やワルファリン内服でAFPやPIVKA-IIは偽陽性となるが、PKC δ はその影響を受けない

Nakagawa, Oikawa, Yamada, Tsubota, Tago et al., *Biomarkers*, 2024



血中PKC δ は漏出では検出されない
(漏出程度はヘパラン硫酸プロテオグリカンにトラップされると推察)

Yamada, Yoneda et al., *Sci Rep*, 2016

Yamada et al., *Cancer Res*, 2021

結論

- 血清PKC δ はHCC患者で特異的に高値であり, 既存マーカーとの組み合わせでHCC診断能は向上した.
- 早期 (特にBCLC 0) のHCC患者の診断能は他の腫瘍マーカーと比べて血中PKC δ は高くなる.
- 臨床的にPKC δ 分泌は漏出酵素ではない.

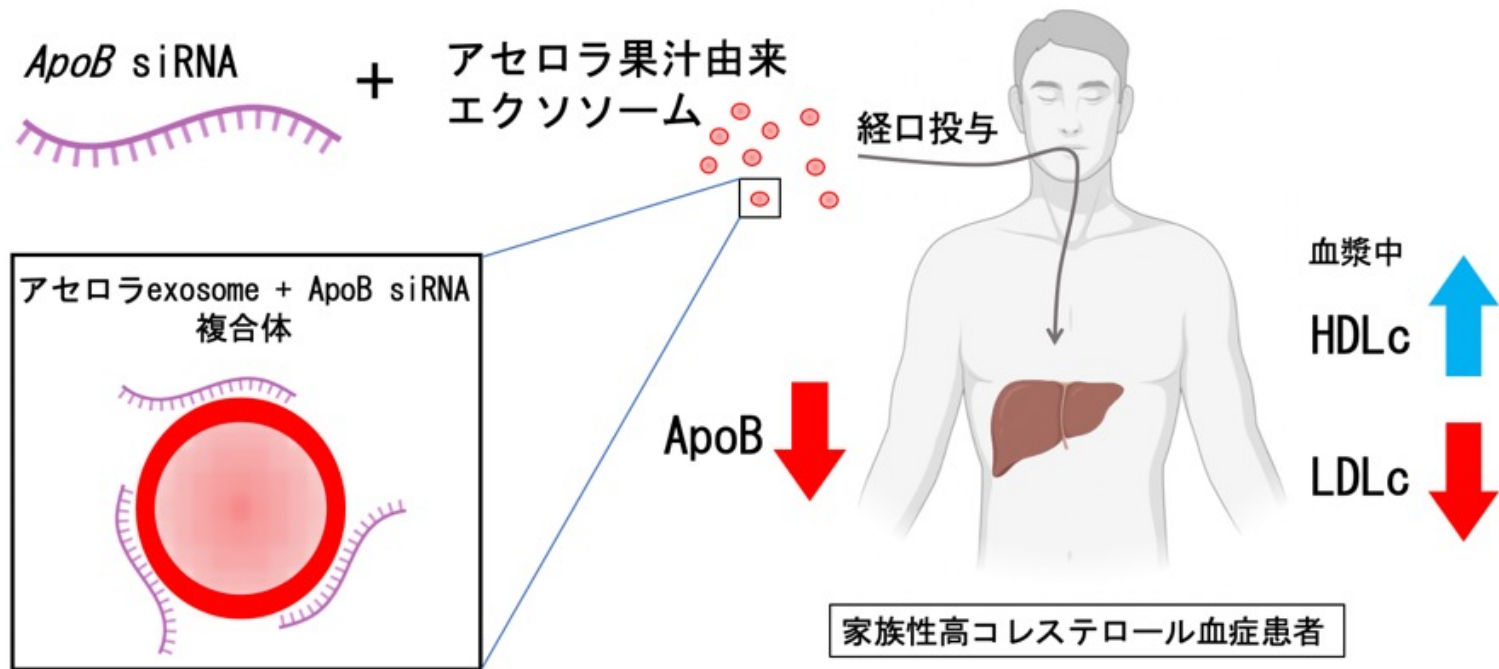
AMED革新的医療技術創出拠点
令和5年度成果報告会

AMED課題番号：23ym0126111h0001
シーズ番号：B402TS
拠点：慶應義塾

植物由来エクソソーム様小胞を担体 とした経口核酸薬の開発

研究代表者：東京医科大学 分子病理学分野 主任教授
黒田雅彦

AMED preF R&D



令和2、3年度 AMED橋渡し研究事業(シーズA)の支援により開発を進めてきた「植物由来小胞をDDS担体とした核酸薬の経口投与方法」と取得特許を基盤に、LDL (Low Density Lipoprotein) の主要タンパク質成分であるApoBのsiRNAを経口投与で標的組織(肝臓)へ送達させ、ApoB遺伝子の発現を抑制し、血中LDLコレステロールの低下による抗動脈硬化、虚血性心疾患の予防を目指す。

Problems in the clinical application of exosomes

1. 動物細胞由来エクソソームの回収には超遠心法での精製が必要であり、大量精製が困難である
2. 効率良くエクソソームを改変する(miRNA/siRNAを導入する)技術が乏しい
3. エクソソームにはHLAが発現するため、自分の細胞からのエクソソームしか使用できない
4. 保存の問題

Advantages of Oral Drugs

経口投与剤の利点

1.患者にとっての侵襲性

短期的投与は問題にならない

i.v.投与は長期投与に場合QOLの悪化に繋がる

2.投与の際の安全性(感染リスク)

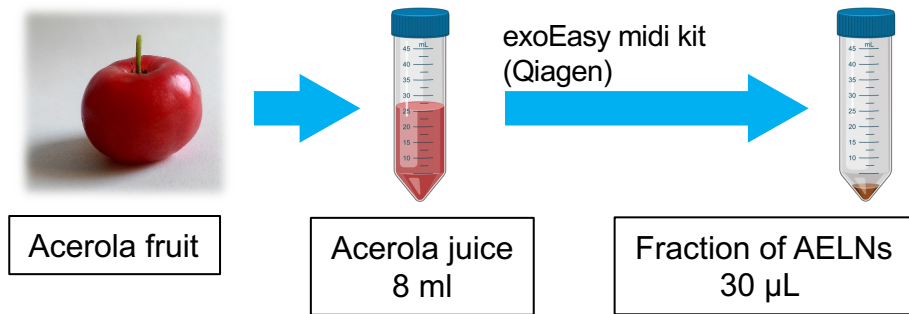
眼内注射

Acerola-derived Exosome-Like Nanoparticles (AELNs)

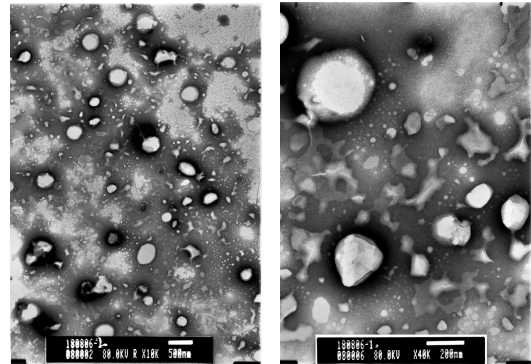
植物由来エクソソームの有用性

- 動物細胞由来エクソソームに比べ、安価に供給可能
- 天然物であり、食品として経口摂取が可能

Working flow of **Acerola-derived Exosome-Like Nanoparticles (AELNs)** production



Negative stain



アセロラ果汁：ニチレイフーズ社から供給（ブラジル農場での果実熟度、品質の一括管理）

Relationship between AELN content and fruit ripeness

ブラジル産アセロラ果汁

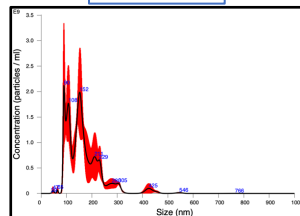


熟度の異なるアセロラ果汁からAELNを抽出し、ナノトラッキング粒子解析で、粒子濃度を比較



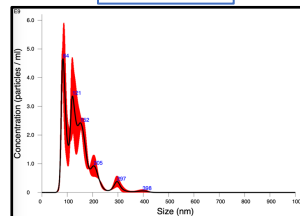
NTA解析の結果、
果汁量あたりの粒子数は、早熟<中熟<完熟の順番で増加した。
粒子サイズは熟度による違いは見受けられなかった。

早熟



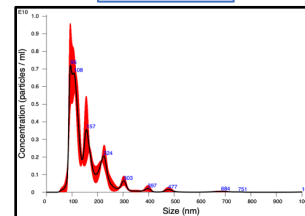
Stats: Merged Data
Mean: 165.5 nm
Mode: 89.8 nm
SD: 71.9 nm
D50: 151.9 nm
Concentration: 1.89e+11
+/- 2.91e+10 particles/ml

中熟



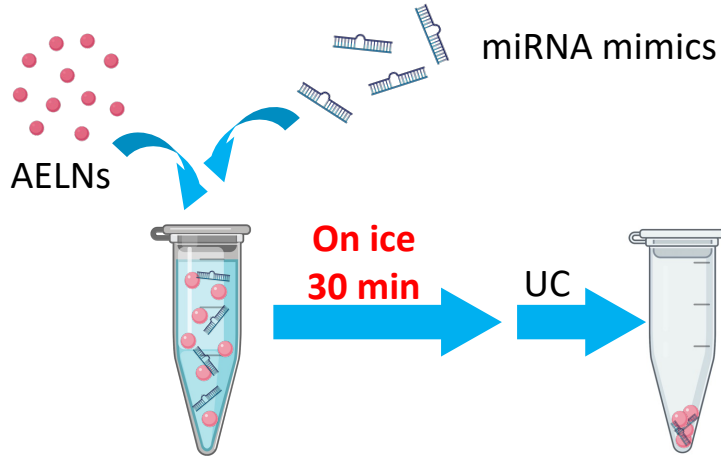
Stats: Merged Data
Mean: 141.0 nm
Mode: 83.1 nm
SD: 58.1 nm
D50: 129.4 nm
Concentration: 3.38e+11
+/- 3.13e+10 particles/ml

完熟



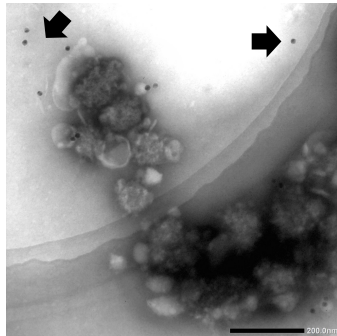
Stats: Merged Data
Mean: 159.3 nm
Mode: 94.0 nm
SD: 88.5 nm
D50: 129.3 nm
Concentration: 5.34e+11
+/- 7.87e+09 particles/ml

Complex formation of AELNs and nucleic acid drugs

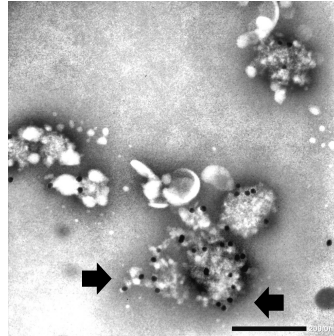


AELNsと核酸医薬（miRNA）
を混合して氷上で30分静置
するだけで複合体を形成
→ RNase、酸アルカリ耐性

Gold nanoparticle only

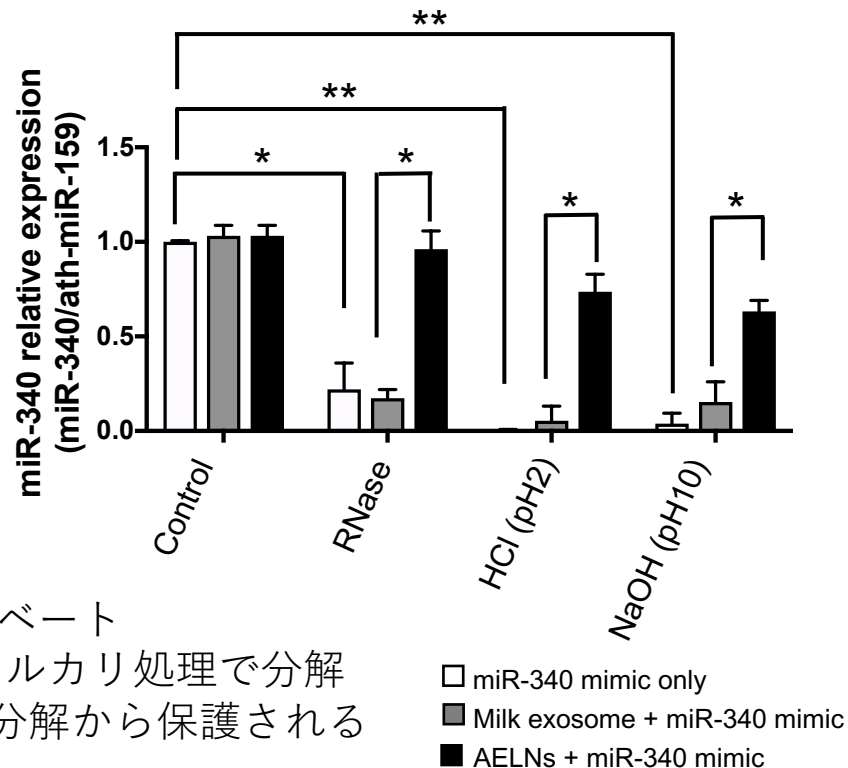
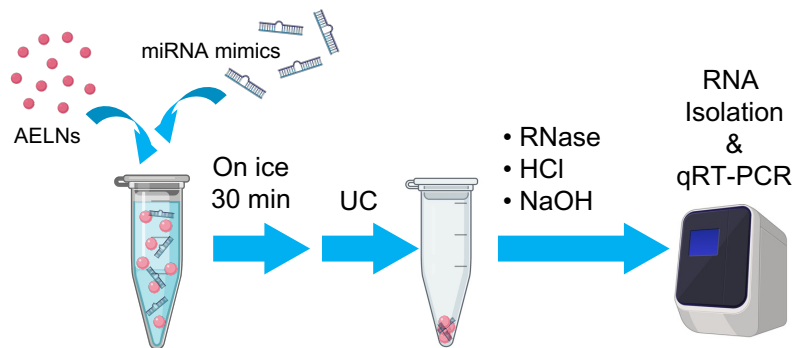


Gold nanoparticle-conjugated siRNA



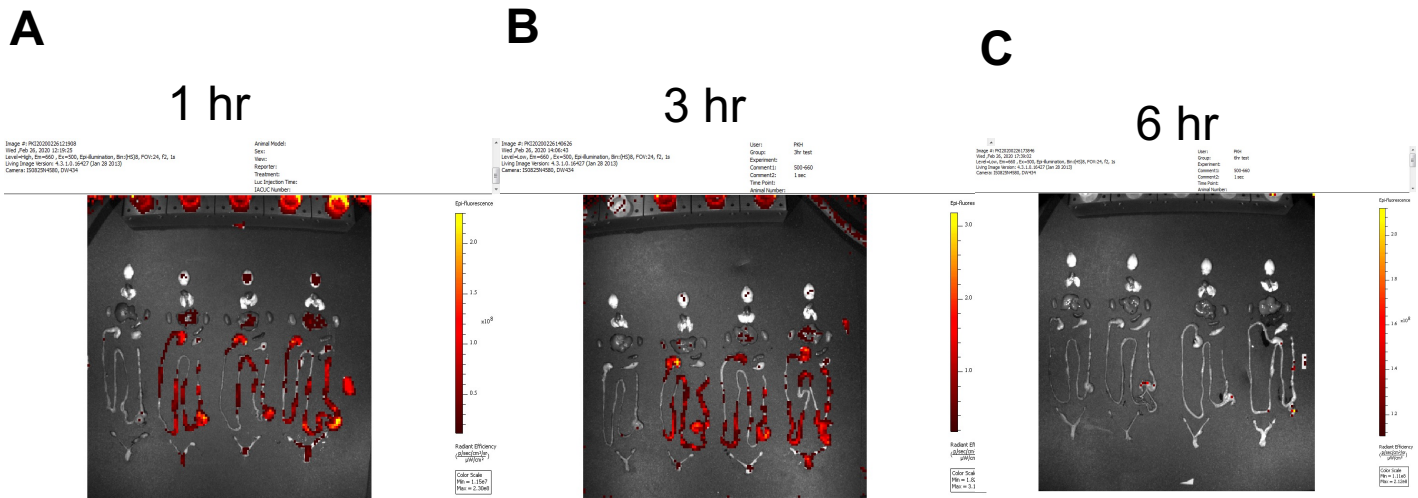
金コロイド標識した核酸は、AELNsの表面上に存在

AELNとの複合体形成による核酸のRNase・酸アルカリ耐性



AELN-miRNA複合体を形成させた後に、
RNase、HCl、NaOHを添加して1時間インキュベート
→miRNA mimic単体では、RNase、強酸、強アルカリ処理で分解
→AELNとの複合体ではmiRNAがRNaseなどの分解から保護される

In vivo kinetics of orally administered acerola-derived vesicles



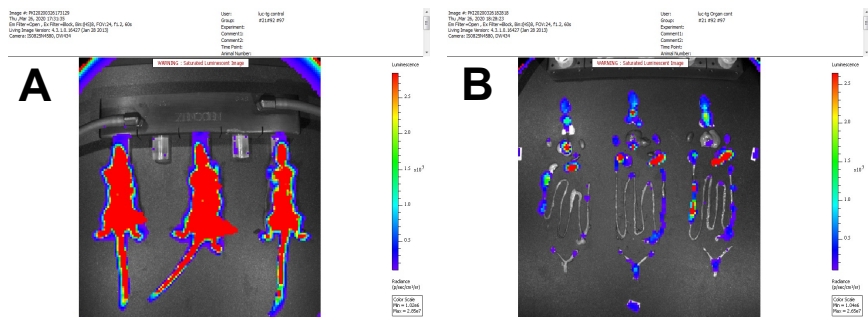
Mol Ther Methods Clin Dev. 2021 Mar 10;21:199-208.

PKH26標識ADENsをゾンデを用いてマウスに経口投与、継時的にIVISで蛍光シグナルを観察

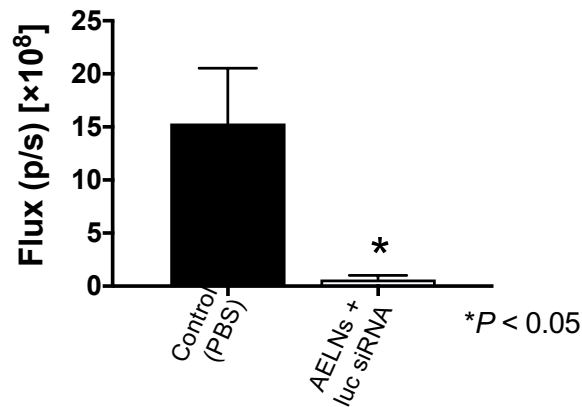
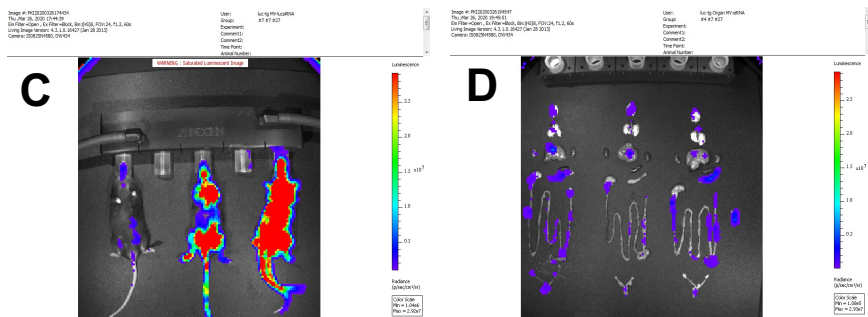
→経口投与1時間後には腸管を含む肝臓、腎臓などでシグナルを確認、**脳を含む中枢神経系へのデリバリーの可能性**

Development of drug delivery system using AELNs as carriers

Control (PBS)

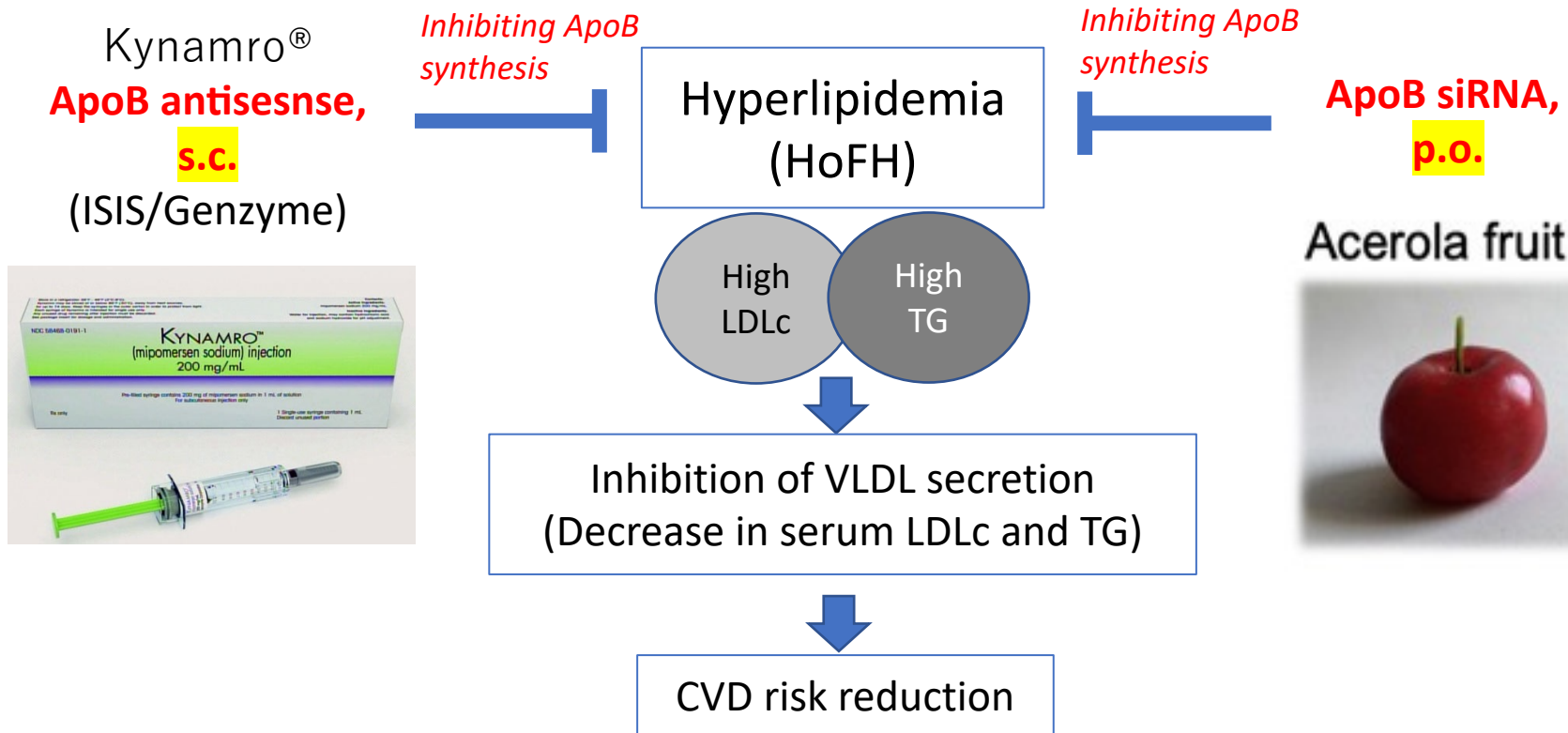


AELN + luc siRNA

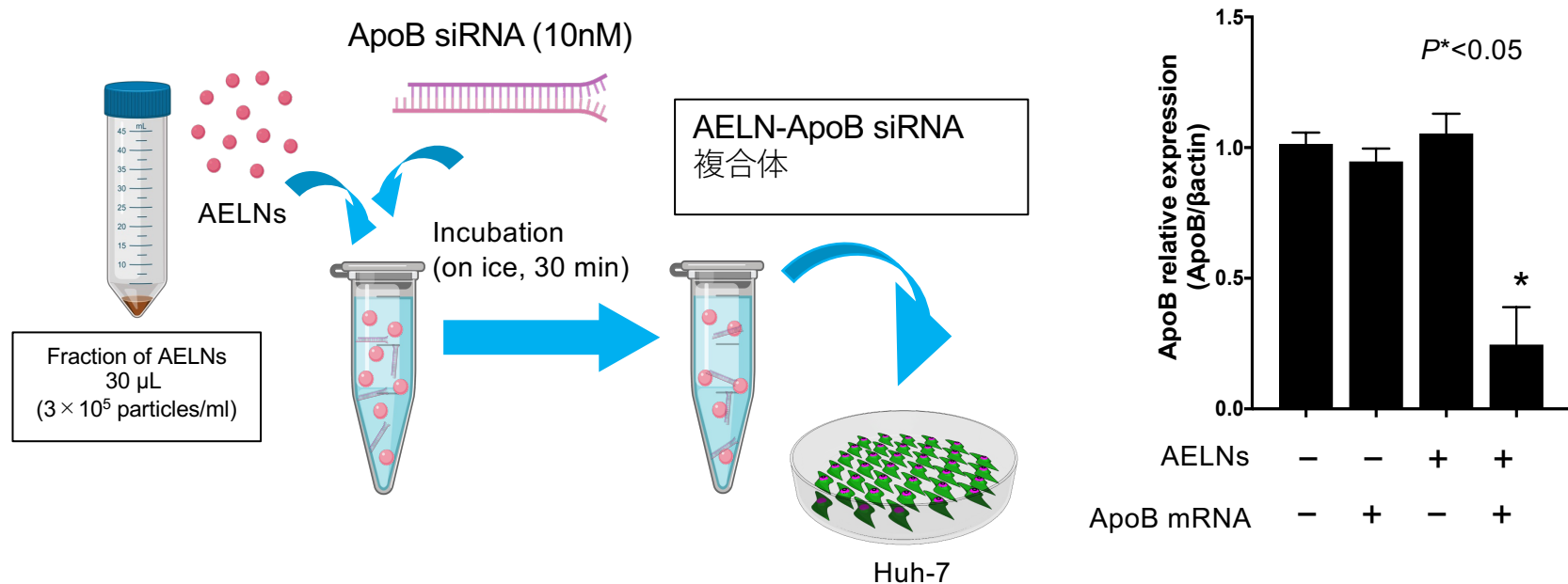


Luc-TgマウスにAELN-luc siRNA
複合体を経口投与
→ 24時間後にIVISで観察する
と、AELN-luc siRNA複合体投与
群でlucシグナルが減少

Functional analysis of orally administered AELN-ApoB siRNA complex

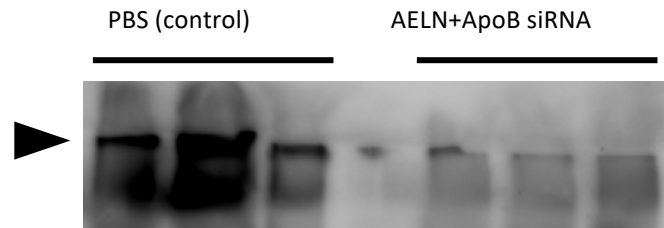
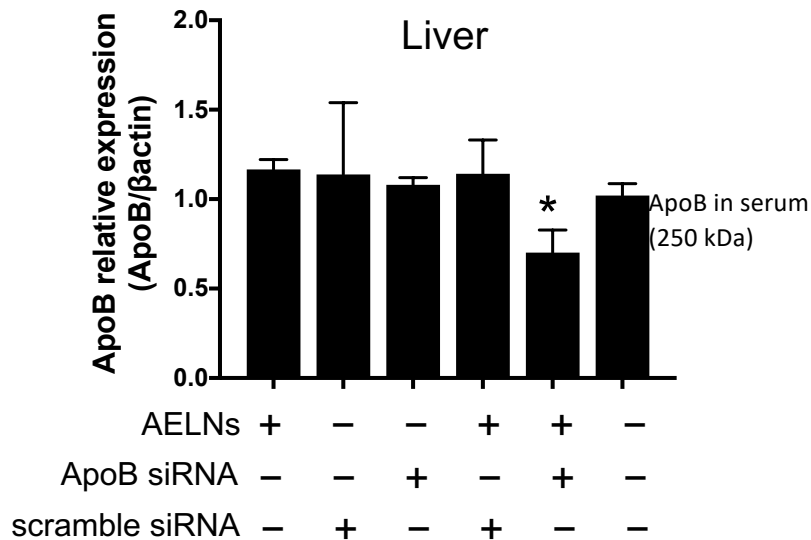
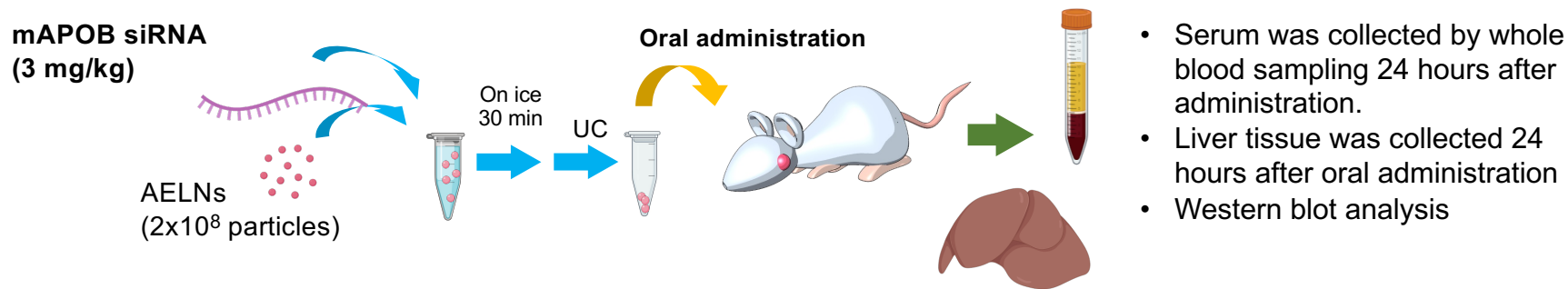


AELN-ApoB siRNA複合体の機能解析 (in vitroモデル)



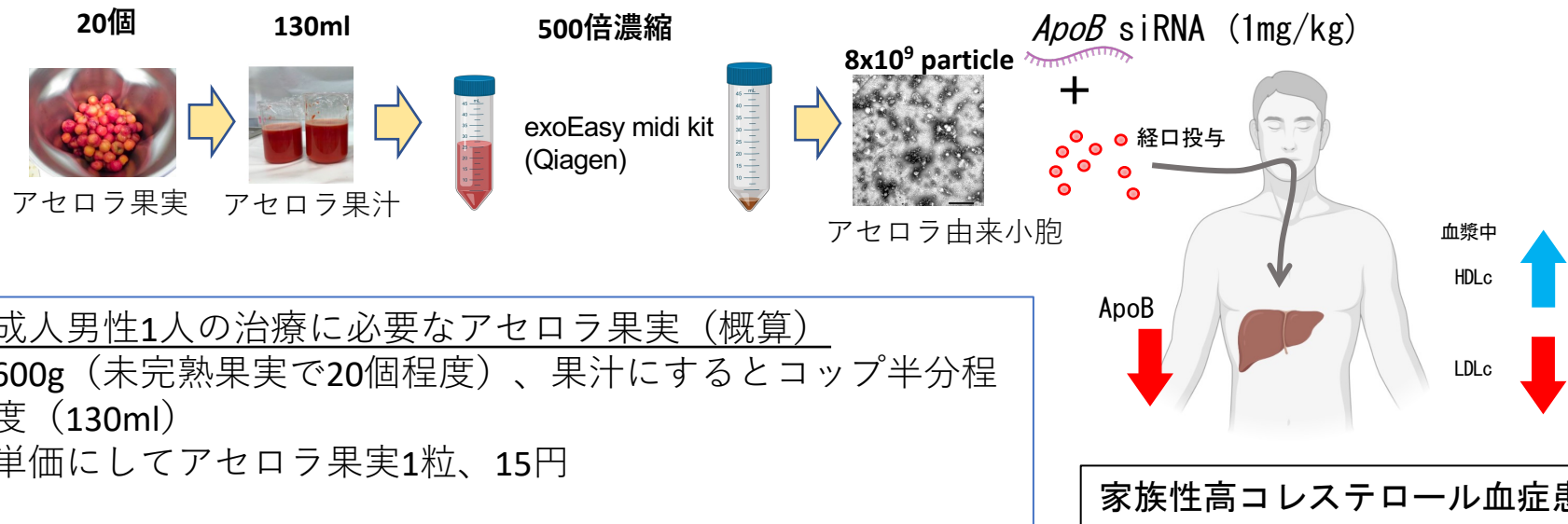
→ AELN-ApoB siRNA複合体をHuh7細胞に添加して24時間後、RT-PCRで解析した結果、ApoB遺伝子の発現が減少していた。**siRNAのみの添加では発現変化は見られない。**

Functional analysis of orally administrated AELN-ApoB siRNA complex



コントロール（PBSを経口投与したマウス）と比較して、**ApoB siRNA**を経口投与したマウスでは血清中**ApoB**タンパクの発現量が減少していた。

至適用量・用法の検討



成人男性1人の治療に必要なアセロラ果実（概算）

600g（未完熟果実で20個程度）、果汁にするとコップ半分程度（130ml）

単価にしてアセロラ果実1粒、15円

成人男性1人の治療に必要なApoB siRNA（概算）

マウス実験では1mg/kgのsiRNAを経口投与し、ApoBのKO効果を得られる。

成人男性患者（80－90kg）では80-90mgのsiRNAが必要
抗体医薬と比較すると大幅な製造コストカットが可能

アセロラ由来小胞（AELNs）を担体として用いたDDSの優位性

1. 健康食品としても認知度の高いアセロラに含有されるエクソソームを用いることで、経口での投与に対する抵抗はなくなる。
2. LNPなどの人工リポソームを用いたDDSと比較して、アセロラエクソソームは「天然物」であり、毒性も低いと考えられる。
3. 以前から植物エクソソームは消化酵素や熱変性に耐性があることが知られており、冷凍保存されたアセロラ果汁からエクソソーム抽出が可能であった。エクソソーム画分の製剤化において冷凍保存可能であることは大きなアドバンテージとなりうる。
4. 原料となるアセロラ果実（ニチレイフーズ保有のブラジル農場で採取）はロット管理されており、熟度や供給量の調整も可能な体制が構築されている。



共同研究者

東京医科大学 分子病理学分野

梅津知宏、柳町 守、新島孝英、永松由衣(医学科3年)

大野慎一郎、樋口皓星、柏木怜、村上善基

東京医科大学 動物センター 東京医科大学 薬理学分野

須藤カツ子

金蔵孝介

東京医科大学 医学総合研究所

落谷孝広、吉岡祐亮

東京大学 工学部 カブラル研究室

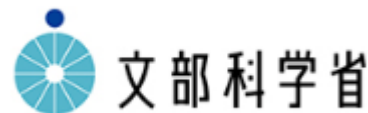
カブラル オラシオ ホン テーフン

株式会社ニチレイフーズ

永峰賢一、竹内心



Nichirei Corporation



革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

神経細胞保護効果を有する 新規パーキンソン病治療薬の開発

Development of a novel drug for Parkinson's disease
with neuroprotective effects

橋渡し研究研究プログラムpreF

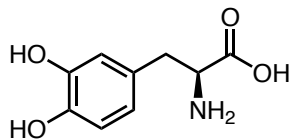
2024年2月

研究開発代表者：慶應義塾大学薬学部 大江知之
研究開発分担者：旭川医科大学 田崎嘉一/眞鍋貴行

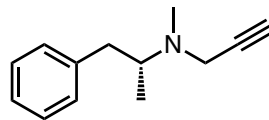
パーキンソン病 (PD)

- 患者数： 国内13万5千人、世界610万人
- 症状： 振戦、筋固縮、無動、姿勢反射障害
- 病態： 黒質線条体ドパミン神経の細胞死とそれに伴うドパミン減少

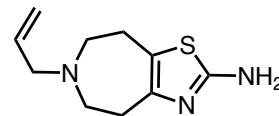
➤ 既存の薬物治療は基本的に対症療法であり、数年経過すると薬によるコントロールが難しくなる。



Levodopa



Selegiline



Talipexole

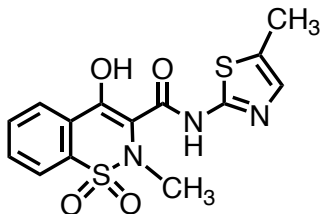
➤ 最近ではiPS細胞を用いた治療の臨床開発が行われているが、安全性の高い細胞を大量生産するためのハードルは今なお高く、移植した細胞が細胞死を起こして病状が悪化する可能性も考えられている。

➡ 病気の進行を抑制できる**根本的治療薬**の医療ニーズは極めて高い

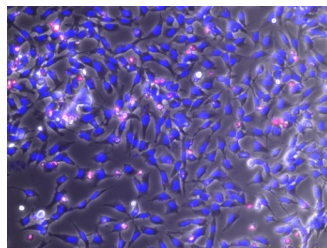
Olanow, CW et al., *Exp Neurol.* 298, 246-251 (2017)

メロキシカムのPD治療薬としての可能性

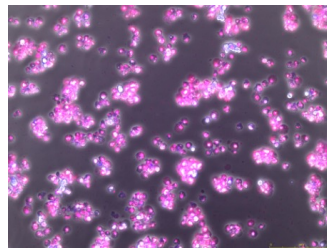
- MPP⁺ 誘発神経細胞死（PD細胞モデル）に対しオキシカム系抗炎症薬
メロキシカムは濃度依存的に保護効果を示した



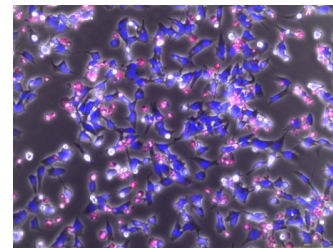
抗炎症薬 メロキシカム



Vehicle



MPP⁺



MPP⁺ + メロキシカム

- 神経細胞保護効果にはシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害は非関与

- 神経細胞保護効果にはPI3K/AKT経路が関与

PD患者の脳黒質では、PI3K/AKT経路の活性低下が見られており、
脳ドパミン神経細胞死を抑制する最も可能性のある機序の1つ

1. Y. Tasaki et al., *Brain Res.* 1344, 25-33 (2010).

2. Y. Tasaki et al., *Eur J Pharmacol.* 676, 57-63 (2012).

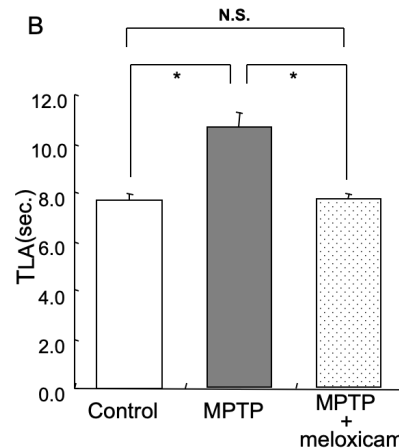
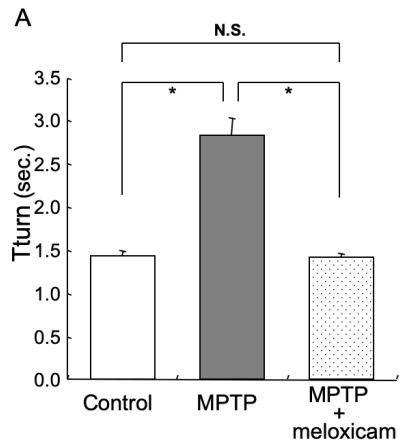
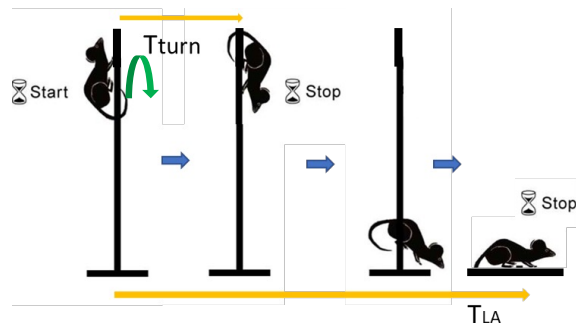
3. S. Luo et al., *J. Neurosci. Lett.* 467, 30-35 (2009).

メロキシカムのPD治療薬としての可能性

MPTP反復投与モデル C57BL mice (亜慢性パーキンソン病動物モデル)

MPTP (30 mg/kg) s.c. x 5 days + メロキシカム (10 mg/kg) i.p. x 15 days

ポールテスト

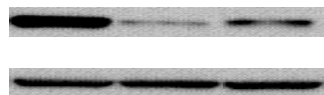


腹腔内投与

線条体ドパミン神経 (Western blot)

Tyrosine hydroxylase

β -actin



◀ ドパミン神経のマーカー

Y. Tasaki et al., *Neurosci Lett.* 521, 15-9 (2012).



腹腔内投与ではあるが、メロキシカムは神経細胞死を抑制し、PDモデルマウスに対し顕著な運動障害改善効果を示した

メロキシカムのPD治療薬としての可能性

*In vitro*の系において神経細胞死を抑制する化合物は多数存在するが、メロキシカムのように、*in vivo*の亜慢性細胞死の系で黒質線条体の神経細胞死を完全に抑えることができる低分子化合物は知られていない。

メロキシカムは既存薬でdrug-likenessが高く、薬物動態や安全性の観点からも好ましい化合物である。



神経細胞死を抑制する新規PD治療薬になる可能性がある

メロキシカムの消化管毒性

胃粘膜障害作用/抗炎症作用（ラット）

	胃粘膜障害作用 ED ₅₀ (mg/kg/day)	抗炎症作用 ID ₅₀ (mg/kg/day)	胃粘膜障害作用(ED ₅₀) 抗炎症作用(ID ₅₀)
メロキシカム	2.47	0.12	20

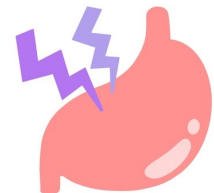
モービック®インタビューフォームより

メロキシカム経口投与後24時間のラット小腸粘膜において、5 mg/kg以上の群では小腸粘膜障害が認められる。

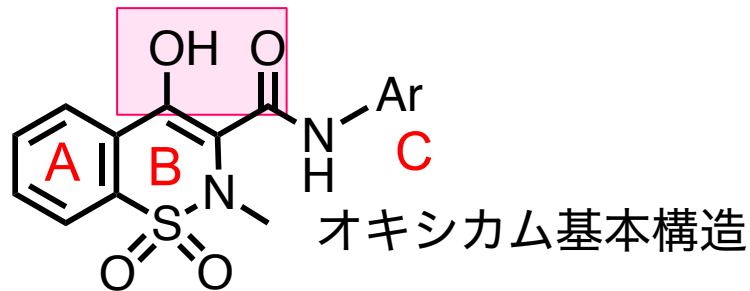
実際にマウス薬効試験において、経口投与(10 mg/kg)群で死亡例が多く見られ、試験が続行不能となった。



メロキシカムを経口投与すると、強いCOX阻害作用により重篤な消化管毒性を示す

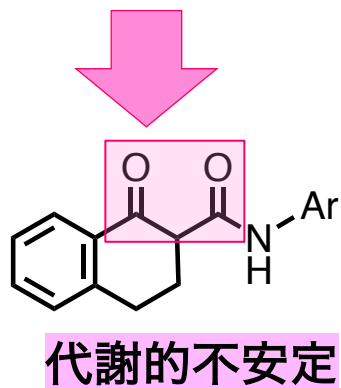


構造展開

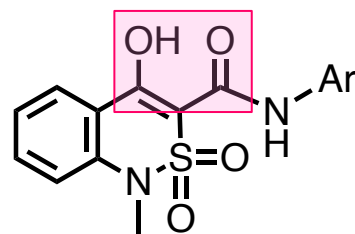
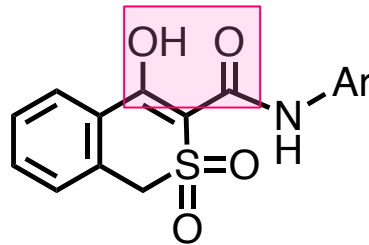
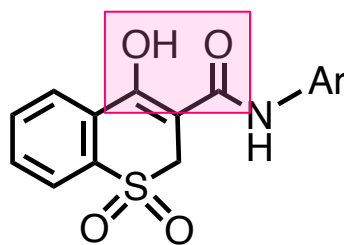


構造展開の目標

- 特許性
- 神経細胞保護効果の増強
- COX阻害の除去 (消化管毒性の軽減)
- 中枢移行性の改善



B環の変換



代謝的安定

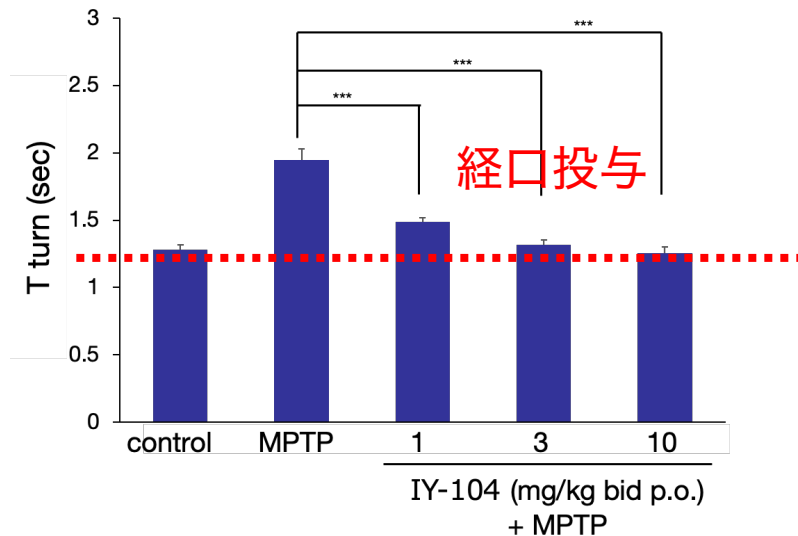
A環とC環の変換

誘導体を140化合物合成

IY-104の運動障害改善効果

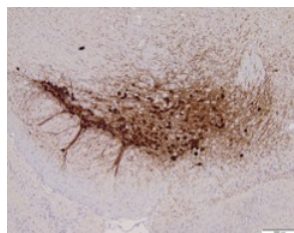
◆ PDモデルマウスにおける薬効評価

行動試験（ポールテスト）

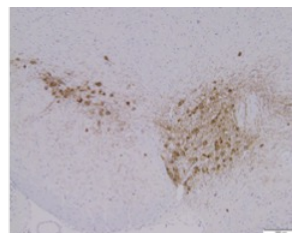


経口投与

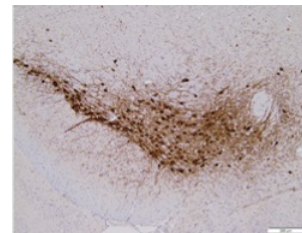
黒質におけるドパミン神経の TH染色による組織学的評価



Control



MPTP



MPTP
+ IY-104

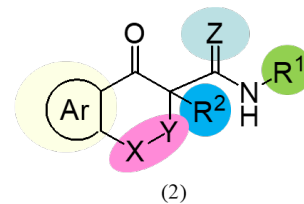
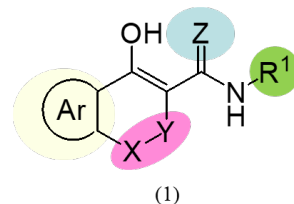
→ IY-104は低用量の経口投与でドパミン神経細胞死を完全に抑制し、
行動異常を正常な状態まで回復させた

特許出願

発明の名称：パーキンソン病治療薬、出願番号：特願2019-014281 PCT/JP2020/003462

出願人：学校法人慶應義塾 国立大学法人旭川医科大学、発明者：大江知之、田崎嘉一他

【請求項1】 **医薬組成物** 式(1)もしくは(2)で表される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩を含む、パーキンソン症候群を治療するための医薬組成物。

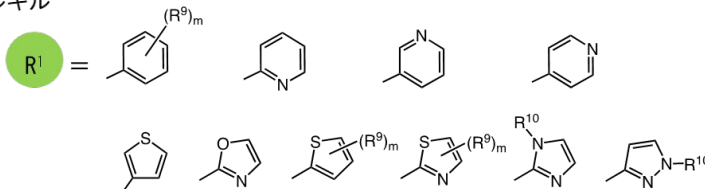
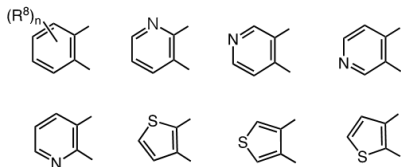
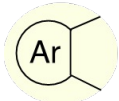


$-X-Y-$ = $-NR^3-SO_2-$ 、 $-CR^4R^5-SO_2-$ 、 $-CR^4R^5-SO-$ 、 $-CR^4R^5-S-$ 、 $-SO_2-CR^4R^5-$ 、 $-SO-CR^4R^5-$ 、 $-CR^4R^5-CR^6R^7-$ 、 $-NR^3-CR^4R^5-$

R^3 = 水素、アルキル

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 = 水素、ハロゲン原子、アルキル

Z = O、S



R^8 = 水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、
OH、 NH_2 、CN (n = 1-4)

R^9 = 水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、
アルキルカルボニル、ホルミル基、
1-3個のハロゲンで水素が置換されているアルキル基

R^{10} = 水素、アルキル (m = 1-5)

R^2 = 水素、ハロゲン、OH

IY-104開発の意義

- IY-104は神経細胞死保護効果を持つことから、PDやその関連疾患の根本的治療薬となり得る。
- IY-104は低コストで大量に生産可能な低分子化合物であり、飲み薬として服用できるために患者にとって負担が小さい。
- iPS細胞など新治療法を補完するものもしくは既存薬の併用薬として開発する意義は極めて大きい。

最近の進捗（令和5年度）

マウス薬効試験（MPTP反復投与モデル, bid, 15 days）：最小有効量は1 mg/kg

単回投与マウス毒性試験（100-1000 mg/kg）：最大無作用量は300 mg/kg

反復投与マウス毒性試験（10-100 mg/kg, bid, 7 days）：100 mg/kgまで体重変化、臓器重量変化（肝、腎、胃）、血液検査値（BUN, Cr, t-Bil, GOT, GPT, LDH, CPK）に変化なし。胃の病理組織学的評価において粘膜障害を示す所見なし。

ラットPK試験：経口投与後、投与量（1, 3, 10 mg/kg）に応じて血漿中濃度は上昇。腸管吸収も良好。

今後の予定（令和6年度）

- CMCデータ取得
- 腸溶性製剤検討
- マウス薬効試験
- ラット毒性試験（単回&反復）
- 物性・薬物動態試験（膜透過性、P-gp評価、水溶性・・・）

問い合わせ先

慶應義塾大学 薬学部 大江 知之

☎ 03-5400-2691

✉ ohetm@pha.keio.ac.jp