

**【公開版】令和7年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

令和7年9月29日

研究開発課題名	筋萎縮性側索硬化症の大規模患者レジストリと患者iPS細胞を活用した産学共同新規創薬開発研究	
代表機関名	学校法人愛知医科大学	
研究開発代表者	所属 役職	学長
	氏名	祖父江 元
全研究開発期間	令和5年8月16日～令和10年3月31日（予定）	

研究開発成果概要：

有効性の高い治療薬のない神経難病である筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: 以下ALS)に対して、アカデミアが蓄積した大規模患者レジストリの臨床情報、ゲノム、細胞リソース、患者iPS細胞および評価系と、企業が有する創薬技術(大規模化合物ライブラリ、化合物の薬効評価技術、化合物の設計・合成技術、標的探索・検証技術)を有機的に連携させ、ALS進行抑制効果の高い疾患修飾薬、すなわち患者が効果を実感できる革新的新薬の開発を目的とする。

本研究開発により、①病態メカニズム(先行研究で同定した治療標的A,Bまたはその他病態メカニズム解明研究の中で新たに同定される新規標的)に基づく、新規ALS疾患修飾薬臨床開発品の同定および治験への展開、②ALS病態と関連する新規治療標的の同定、③ALS患者iPS細胞評価系の高度化とそれによる病態解明および患者層別化の実現、④より広く企業やアカデミアがALS患者iPS細胞創薬プラットフォームを利活用可能な創薬エコシステム(複数の研究機関や企業がそれぞれの技術やノウハウを共有しながら成果を挙げるシステム)の基盤構築、という4点の研究開発目標を達成する。

ALS患者の臨床、ゲノム情報と細胞の収集を行い、フォローアップを実施して、進行・予後の経時的情報を含む臨床データおよびgenotypeによる患者層別化を行った。患者登録にあたっては適切なインフォームドコンセントを取得し、本研究開発について倫理委員会の承認を得ている。iPS細胞パネルを構築するALS患者を200例以上抽出し、全ゲノム解析を終了している。既知のALS原因遺伝子変異のスクリーニングおよび孤発性ALS患者の進行、予後に関連するSNPについても遺伝子型を確認した。検体管理・利用体制の整備運用、データ管理とクオリティコントロールを行い、解析研究に提供した。ALS患者表現型として発症年齢、病型、初発症状、筋力低下の分布、筋電図による脱神経の分布、重症度、経管栄養導入や気管切開など病気の進行を示す重要なイベントの時期などの情報を蓄積し、さらに経時的ALSFRS-Rにより、重症度の変化パターンや症状分布の推移をはかった。

ALS患者不死化リンパ球からiPS細胞を作製した。これまでに、健常者株20株、孤発性ALS患者株94株の樹立を行っており、継続して樹立を進めた。樹立したiPS細胞から分化誘導した運動ニューロンを用いて表現型の評価指標を構築した。神経突起の伸長を経時的に測定し、孤発性ALS患者由来運動ニューロンでは神経突起長が有意に低下することを確認した。これに加え、TDP-43の細胞質局在化等、複数の表現型指標の組み合わせによる表現型評価手法を定めた。また、孤発性ALS患者iPS細胞由来運動ニューロンにおいて、既存のALS治療薬であるエダラボンの有効性を確認した。表現型評価におけるスループットを向上させるために、384well plateと自動分注機を活用した評価系の構築を進めた。より高次の薬効評価をおこなうために、運動ニューロンの機能性の評価を進めた。さらに、多電極アレイ(MEA)により運動ニューロンにおける活動電位を評価し、孤発性ALS患者由来運動ニューロンにおいて電気生理学的異常を見出した。

先行研究で見出した治療標的Aに対する化合物を起点として、安全性プロファイルの最適化を進めた。合成した新たな誘導体70化合物のin vitro評価を進め、大きく安全性の改善された2化合物を得た。

先行研究で見出した治療標的 B に対しては、核酸医薬 (ASO: antisense oligonucleotide) をモダリティとした ALS 治療薬開発を展開した。これまでに見出したリード核酸の初期 *in vivo* 安全性評価を進めた結果、本核酸は薬効と安全性の十分な分離が得られなかつた。一方、リード核酸を起点として薬効、安全性向上（薬効-毒性分離の拡大）を志向した最適化検討を進めた結果、孤発性 ALS 患者 iPS 細胞由来運動ニューロン評価においてリード核酸に比べより低濃度で高いノックダウン作用を示す核酸を取得した。同細胞評価にて、神経細胞死、神経突起退縮および TDP-43 細胞質局在化に対する抑制作用も確認した。今後は、マウスを用いて本核酸の *in vivo* での薬効・安全性を検証するとともに、本核酸を第2世代リードとして更なる最適化を進める。

本研究開発に参画する東レ株式会社以外の製薬企業等が有する治療薬候補についても、本研究開発における評価技術を用いて検証する枠組みを構築した。東レ株式会社以外の製薬企業等は、保有する治療薬候補の提供を担う協力機関として共同研究に参画する。候補化合物の ALS 患者 iPS 細胞由来運動ニューロンを用いた薬効評価等は愛知医科大学の細胞提供・技術指導のもとで東レ株式会社が担い、実行する。この際両者は、患者インフォームドコンセントに則り、本枠組みのなかで ALS 患者細胞そのもの、または当該細胞を用いた評価行為自体から利益を発生させないことを確認し、共同研究契約書に明記、遵守の上で研究を遂行することとした。本検討から有望な治療薬候補が同定された際には、本共同研究を更に発展させ、レスポンダー／ノンレスポンダー解析や患者層別化検討を行い、治験デザインにつなげる。以上の枠組みについて愛知医科大学倫理委員会の承認を得た。

以上