



DNW-26013 の概要

課題名 : VEXAS 症候群の変異クローンを標的とした新規治療法の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

向井 知之 (学校法人川崎学園川崎医科大学医学部)

ステージ: 検証ステージ I

【標的疾患】

VEXAS 症候群 (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic syndrome)

【創薬標的】

変異 UBA1 (Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1) 遺伝子

【創薬コンセプト】

VEXAS 症候群は、ユビキチン E1 酵素をコードする UBA1 遺伝子の後天性変異によって発症する自己炎症性疾患である。主に高齢男性に発症し、全身性の炎症病態 (関節炎、軟骨炎、血管炎、皮膚炎等) を呈する。従来の免疫抑制剤の効果は限定的で、予後不良な疾患である。病態として、UBA1 遺伝子の Met41 (M41) 部位の体細胞変異により、細胞質型アイソフォームである UBA1b の発現が著減することで細胞死が亢進し、DAMPs (damage-associated molecular patterns) の放出により炎症が誘導される。本課題において、核酸医薬により変異細胞を選択的に細胞死へ誘導し、病因クローンを除去する治療戦略を検証する。

従来の抗炎症療法とは異なり、原因クローンの除去を通じて、短期間の介入で長期寛解、さらには根治を目指す新規治療コンセプトである。

【モダリティの設定】

核酸

【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 らにより明らかにされている。

- 1) UBA1 の M41 に変異を導入したモデル細胞において、細胞死及び DAMPs 放出が亢進し、炎症誘導能が高まることを確認している。
- 2) UBA1 を標的とする核酸により、野生型細胞では生存が維持される一方、M41 変異細胞では選択的に細胞死が誘導されることを実証している。

【科学的、技術的な優位性】

- ・ 疾患の原因である体細胞変異クローンを直接標的とする点
- ・ 患者由来細胞及び移植モデルを用いた検証が可能な研究基盤を既に有する点

【支援ステージにおける目標】

疾患モデル細胞及び患者由来末梢血単核細胞を用いて、UBA1 変異配列を標的とした核酸による変異細胞選択的な有効性を検証する。

【関連特許】

なし

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp