

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：Pendred 症候群由来疾患 iPS 細胞を用いた病態生理と新規治療標的の探索および iPS 細胞技術を用いた症例毎の薬剤感受性の事前予測に関する研究

2. 研究開発代表者：小川 郁（慶應義塾大学医学部 耳鼻咽喉科学教室 教授）

### 3. 研究開発の成果

遺伝性難聴は新生児の 500 人に 1 人が罹患する最も多い先天性疾患の一つである。近年次世代シーケンサによる難聴遺伝子診断が保険収載されたことによりその診断精度は格段に向上しているが、病態の首座である内耳は解剖学的制約から生検できず、また多くの場合齧歯類モデルで進行性難聴が再現されないため、詳細な病態生理は依然として不明な点が多い。

Pendred 症候群は個人差の大きい両側進行性感音難聴と甲状腺腫を主徴とする常染色体劣性遺伝疾患で、最も頻度の高い症候群性難聴だが（遺伝性難聴の 5-10%、本邦 4000 名）本疾患も有効な治療は存在せず、臨床的には補聴器や人工内耳に頼っている状態であり、治療法不在の”Unmet Medical Needs”として新規治療法が待たれている。

我々は疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究・慶應拠点で樹立された 9 ラインの本疾患由来 iPS 細胞を用い、高効率の内耳細胞誘導系を確立し（特願 2014-100017）、ヒト特異的病態として変異タンパクの凝集体形成と細胞ストレスに対する脆弱性、アポトーシスによる細胞死といった神経変性疾患としての病態生理を見出し、小規模薬剤スクリーニングで 2 つの治療薬候補を同定してきた（特願 2015-007849, Hosoya 投稿中）。2015 年度はこの延長として聴力正常対照群を含む 3 例からの新規 iPS 細胞樹立と、新たに 1 つの治療候補薬を同定した。

本研究では安全性の高いドラッグリポジショニングでの適応拡大申請を念頭に治療効果を探索的に検討する Phase I/IIa 相当の臨床研究を予定している。2015 年度には、AMED 橋渡し研究ネットワーク事業を通して、ノーベルファーマ株式会社とマッチングに成功し、治療候補薬の一つであるシロリムスについて、臨床グレードの実薬を用いた非臨床 POC 研究を開始する目処をたてた。この研究体制のもと、慶應義塾大学病院内トランスレーショナルリサーチ部門と早期の臨床試験に向けた準備を進め、PMDA 事前面談を行い、今後の研究開発に必要な事項についてのアドバイスを得た。2016 年度はこれらの指摘事項を元に非臨床試験を重ねて POC の取得を目指す。

これと並行し、前年までの研究の延長線として疾患細胞特異的に見られる変異タンパクを含む凝集体を生化学的に解析し新規治療標的を探索する。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の研究を紐解くと、この検討の重要性は言を俟たないだろう。より疾患特異的な治療標的を見出せば異なる作用機序で off-target の少ない新薬につながり得る。

### 4. その他