

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：「ドラッグリポジショニングによる神経線維腫症 1 型の進行阻止薬の開発」
2. 研究開発代表者：小崎 健次郎（学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部）
3. 研究開発の成果

①神経線維腫症 1 型 (NF1) の患者の治療薬のスクリーニング及び効果の確認の研究

薬効を有する既存薬 RLG-054 の効果を *in vitro* で定量的に評価するために、*NF1* 遺伝子欠損細胞を用いて細胞集塊能、増殖能、遺伝子発現の比較を行った。また、本疾患に効果がある薬剤が遺伝子発現の是正引き起こすことを確認するため、現在の候補薬剤である RLG-054 を添加した場合の遺伝子発現変化について発現レベルの解析を行った。

NF1 遺伝子欠損ブタ細胞に、既存薬ライブラリーと汎用型双腕ロボットを用いてよりポテンシーの高い薬剤を取得するための *in vitro* スクリーニング系を確立した。このスクリーニング系を用いて、その異常を是正できる最適のシーズ（既存化合物）を決定できた際には、シーズに関しては特許出願を行い、非臨床 POC を取得する。さらに、遺伝子変異の部位、種類を明らかにした患者由来の細胞の性状解析を行い、候補薬剤の *in vitro* スクリーニング系に応用できることを確認した。

さらに培養したヒト由来 *NF1* 遺伝子欠損細胞を免疫不全マウスに移植することによって腫瘍を形成する系を確立した。また、このモデルを用いることで RLG-054 およびリード化合物の薬効、毒性の前臨床試験を行った。マウスに形成された腫瘍の重量を測定することにより腫瘍の増生能を評価し、RLG-054 による腫瘍の増殖抑制作用を確認した。また、NF1 患者由来細胞を用いて RLG-054 を治療薬として使用する際のバイオマーカー探索のための発現解析を実施し、候補となる分子マーカーを取得し、現在特許出願の準備を進めている。

RLG-054 は正常細胞にほとんど影響を与えず、*NF1* 遺伝子欠損腫瘍細胞の増殖を有意に抑えることが明らかとなったことから、本薬剤による NF1 患者の多発性神経線維腫に対する治験を実施するための準備を進めている。現在治験計画書を作成し、PMDA の事前面談を近日中に受ける予定である。

②NF 1 患者由来の DFAT の作製

変異陽性患者の正常脂肪組織と腫瘍組織から、DFAT を作成することに成功し、さらに DFAT の多分化能の確認も行った。これらを陽性標準として、さらにポテンシーの高い薬剤シーズを決定したいと考えている。

NF1 患者より腫瘍組織を採取し、組織の変異遺伝子の解析、ならびに細胞株の樹立を試みた。NF1 患者由来の組織を採取し、ゲノム解析を行うシステムが構築された。組織初代培養は良好であったが、細胞株樹立に関しては今後培養条件設定等の検討を要する。

③患者コホートの確保と情報共有の可能性について

バイオマーカー陽性 (NF1 変異陽性) の神経線維腫症 1 型の患者コホートを確保するため、スクリーニングを進めた。今年度、研究班全体として 50 名程度のコホートを確保し、総数を 300 名とした。

ヒトに由来する試料と情報の共有に関しては個人情報保護法とそれにまつわる規制の課題がある。この分野においては、国内・国外ともに動きが激しく、現在その動向について追跡調査を行った。きたるべき臨床試験にそなえて、全国の開発研究分担者の協力をへて詳細な表現型の情報を系統的に獲得する。

4. その他
なし