

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： プリオン病の予防治療薬開発促進研究
2. 研究開発代表者： 堂浦 克美（東北大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

研究目的： 亜急性に進行する致死性神経難病であるプリオン病に対する実効的な介入には、疾患感受性因子の解明、感受性保因者やリスク保因者に対する予防薬の開発、飽和状態の脳内プリオン量を激減させるプリオン分解促進治療薬の開発が必要である。研究開発代表者らは、糖誘導体(CED)が、プリオン病の発病を抑制することを発見した。体内への単回投与ではほぼ寿命一杯にわたり発病を抑制する。本研究は、これまでの成果をさらに実用化に近づけることが目的である。

疾患感受性因子の解明： CEDの作用機序解析に基づく疾患感受性因子の解明研究として、CED反応性が異なる細胞を用いて様々な解析を行った。物性修飾により薬効を100倍に増大させた場合のCEDの動態から、エンドゾーム・ライソゾーム内の因子群がCEDの作用機序に関与していることが示唆された。また、CED反応性が異なる動物を用いた解析を行った。多数のF2マウスにおいてCEDの感受性について調べたところ、F2マウスが高感受性群と低感受性群にほぼ10:1の割合で分離できることを明らかにした。

予防薬の開発： CEDをリードとした広域で高活性な予防薬創製研究として、基材となるCEDの官能基変換や修飾反応を行い、各種の化学構造改変修飾体や関連化合物を合成した。合成物の物性特性は各種分析法で評価した。CED反応性が異なる細胞を用いて、両者で高活性を発揮する化合物を選抜した。選抜化合物について毒性評価細胞パネルで評価した。さらに、マウスを用いて毒性評価と薬効評価を繰り返した。これらの結果を合成担当にフィードバックし、試験物の修飾展開⇔薬効・毒性評価を繰り返した。

開発当初から製造や品質管理が容易であると考えていた単修飾型CEDを中心に薬効に優れた化合物への構造展開をおこない、最適化をはかろうとしたが、腎臓や脾臓での毒性を改善するのに難渋した。薬効を格段に向上させる新たな薬物送達法も開発したが、毒性回避と薬効維持を両立できなかった。そこで、新たに複合修飾型CEDに基材を変更し検討を繰り返したところ、複合修飾型化合物は単修飾型化合物よりも薬効・安全性のいずれにおいても優れていることが明らかとなった。さらに、種々の複合修飾型化合物をインビトロ実験、細胞実験や動物実験で詳しく検討を重ね、薬効に優れた化学構造上の特性と毒性に関与する化学構造上の特性を明らかにすることができた。これらの特性を満足する試験物について、薬効・安全性・安定性・合成法の観点から最適な最終試験物の絞り込みの段階に到達した。

治療薬の開発： プリオン分解促進治療薬候補物の創製に必要な2種類のプリオン飽和蓄積細胞を開発し、各種のCED試験物をスクリーニングした。標準試験物の効果を凌ぐものは見当たらなかったが、標準試験物と同等な効果を持つリード化合物は発見した。一方、既存の視点とは全く異なる視点からプリオン分解候補薬を探索する新規手段を開発し、同手段を用いてCED試験物や他の様々な化合物をスクリーニングした。CED試験物には有効なものは見つからなかったが、既成薬に有効なものを1種類発見した。

まとめ： CED感受性にかかわる遺伝的要因の存在を明らかにした。CEDに関して、薬効に優れた化学構造上の特性と毒性に関与する化学構造上の特性を明らかにすることができ、薬効を格段に向上させる薬物送達法も開発した。また、プリオン分解促進治療薬創製に必要な2種のプリオン飽和蓄積細胞を用いたスクリーニング法を開発し、リードとなる化合物を発見した。さらに、既存の視点とは全く異なるプリオン分解促進治療薬探索の手段を開発し、有効な既成薬を発見した。

4. その他

研究開発成果をもとに、新たに3件の特許出願を次年度始めに行う。