

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： マルフアン症候群及び類縁疾患についての治療薬剤スクリーニングとモデル動物を用いた評価に関する調査研究

2. 研究開発代表者： 森崎隆幸（国立循環器病研究センター）

3. 研究開発の成果

本研究では、マルファン症候群につき、以前に他疾患で既存薬スクリーニングでドラッグリポジショニングにより治療薬シーズが得られたことを踏まえ、同様な方法でマルファン症候群に有効な治療薬の早期開発を進めている。対応して、これまでの研究班活動で500名を超える患者をレジストリー登録しており、その拡充と検体の収集を推進した。集積した患者由来線維芽細胞・iPS細胞・血管系に誘導した細胞群を用いて、既承認薬および類縁化合物の網羅的かつ複合的な*in vitro*スクリーニングを行う。その前提として、新規に樹立したブタ疾患モデルについて表現系をヒトと比較検討し、ヒトのマルファン症候群と表現型が類似しており、良い疾患モデルであることを確認した。こうしたマルファン症候群モデルブタの作製を基盤にして脂肪前駆細胞（*dedifferentiated fat cells*: DFAT cells）をモデルブタならびに野生型ブタから樹立し、これらの細胞は継続的培養が可能で分化実験に用いることができることを確認した。さらに、マルファン患者と類縁疾患患者からもDFATを樹立し、治療候補薬剤を疾患モデルブタ細胞ならびにヒト細胞でチェック可能な体制を構築した。今後、モデルブタ由来のDFAT細胞を用いて、その変化を評価するマーカーを検討し、薬剤効果の指標として探索する。すなわち、生体に近い状態で培養した患者由来細胞塊にさまざまな薬剤を添加し、細胞の形態および増殖能を評価する。既にリーディング薬剤として既承認薬であるトラニラストは線維化予防に有効であることは基礎実験結果として得ているのでそれとの比較検討を行う。一方、マルファン症候群専門外来診療拠点で、新規患者の臨床情報およびゲノム情報の集積・解析は予定通り進捗し、総計680例以上の原因遺伝子変異を同定した。さらに、外科手術時の摘出血管より、患者線維芽細胞初代培養細胞を総計340例分保存し、候補薬剤の評価に使用可能な基盤を構築した。前述のDFAT細胞に加えて、マルファン症候群患者・ロイス・ディーツ症候群患者からiPS細胞を効率良く作製でき、患者由来細胞から、総計40数株の外来因子フリーのiPS細胞株が樹立された。さらに、分化血管内皮細胞を用いて候補薬剤による細胞評価系の樹立へと研究を進めることができた。以上の順調な各研究項目の進展を踏まえて、効率的な研究運営ができるよう研究実施体制を調整している。

4. その他

とくになし。