

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 京都大学臨床研究ハイウェイを活用した難治疾患・がん等の新規治療法の開発
2. 研究開発代表者： 国立大学法人京都大学 医学部附属病院 病院長 稲垣暢也
3. 研究開発の成果

目的と方法

本研究は、筋ジストロフィーに対する治療薬及びダウン症患者に好発するアルツハイマー病等の精神疾患に対する治療薬の創出を目的とする。

【筋ジストロフィー】

Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は、ジストロフィン遺伝子の異常により、骨格筋でジストロフィンが欠損することで発症する極めて重篤な遺伝病である。現在、DMD に対する有効な治療法はなく、エクソンスキッピング誘導治療の開発等が試みられている。我々は、エクソンスキッピングを誘導する低分子化合物（Clk 阻害剤 TG003）を世界で初めて発見した。本研究では、見出すことに成功した開発候補化合物を用いて製剤規格化、非臨床 GLP 試験、GMP 製剤化を行った後、医師主導の臨床試験や臨床研究における POC の取得を目指す。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患】

ダウン症候群は、母体の出産年齢が 35 歳以上で約 400 人に 1 人と高い割合で発症する染色体異常疾患である。ダウン症患者の脳内ではリン酸化酵素 DYRK1A の発現が亢進しており、ダウン症候群の精神・神経疾患発症の原因である可能性が高い。本研究では創製に成功した低分子化合物（DYRK1A 阻害剤）の行動薬理評価を進めると共に、製剤化検討をおこない、最適な開発化合物を決定し、毒性試験・安全性薬理試験・薬効薬理試験・薬物動態試験データを取得し、臨床試験への導入を目指す。

結果と考察

【筋ジストロフィー】

昨年度に大量合成した候補化合物の物性評価分析を実施した。また、GLP 適合の毒性試験や安全性薬理試験で必要とされる被験物質の特性及び安定性の確認、動物投与が予定される調製物の被験物質濃度確認などの分析試験を実施し、投与液の分析法や血漿中濃度分析法を確認した。そのうえで、GLP 適合の遺伝毒性試験や一般毒性試験を実施、安全性薬理試験を検討した。実施したすべての試験において問題のないことを確認しており、臨床応用が期待できる。

【ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患】

精神疾患に対する治療薬として、様々な適応疾患への可能性を探るための検討として、候補化合物の作用を網羅的遺伝子発現解析やサイトカイン・ケモカイン分泌量の定量によって評価した。また、タウの過剰発現による細胞障害を検出する実験系を構築し、タウオパチー細胞モデルへの薬効検討が可能となった。さらに、ダウン症モデルマウス、あるいは妊娠マウスに候補化合物を投与して、薬効を検討した。その際に、胎児脳内の薬物濃度を測定し、胎児期のマウスに候補化合物が投与可能なことを確認した。対象疾患への薬理学的検討が可能となったことから、候補化合物の前臨床 POC 取得が期待できる。

結論

「筋ジストロフィー」と「ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患」とともに順調に推進しており、特に、候補化合物の毒性試験を実施し、安全性薬理試験の準備も進めたことから、PMDA 薬事戦略相談に向けて着実に進行している。これら難治性疾患に対する治療薬は、世界中の人々が渴望するものであり、これら候補化合物についての迅速な研究と臨床展開を進めることには大きな意義があると考えられる。