

## 二次進行型多発性硬化症に対する 革新的な医薬品の開発を促進させる研究



山村 隆

Takashi Yamamura

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部 部長

Director of the Department of Immunology,  
National Institute of Neuroscience, NCNP**Research for developing novel therapeutics  
for secondary progressive multiple sclerosis**

### Profile

1980年京都大学医学部卒業。現在国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部部長。専門領域は多発性硬化症の病態解析、およびトランスレーショナルリサーチによる免疫学的治療法の開発。

Director of the Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP. He graduated Kyoto University, Faculty of Medicine in 1980. His main interests are the immunological pathogenesis of multiple sclerosis and development of new treatment options by use of translational approach.

### Abstract

二次進行型多発性硬化症 (secondary progressive MS; SPMS) は、発病後5年以上経過した再発寛解型MS (relapsing-remitting MS; RRMS) 患者が移行する進行性病態であり、我が国ではMS患者の20%以上を占める。既存のRRMS治療薬はSPMSに対してほぼ無効であり、確立した治療法はないことから、典型的なアンメットメディカルニーズのひとつである。我々は、RRMS患者マイクロアレイより同定したオーファン核内受容体NR4A2が、病原性Th17細胞の分化とエフェクターサイトカイン産生を制御し、多発性硬化症モデルの急性炎症に関与することを見出した。新規に樹立したNR4A2欠損マウスにEAEを誘導すると、予想通り初期の急性EAE病態は消失したが、その後同マウスは遅れて新たなEAE病態を呈した。後期EAE病態下のマウス中枢神経系に浸潤したT細胞は、強い病原性を有し、ある特定の遺伝子を発現するユニークな細胞集団であることが判明した。このマーカー遺伝子を標的としたsiRNAの投与により、後期EAE病態が有意に改善した。さらに、SPMS患者の末梢血では、このマーカー遺伝子を発現するT細胞が選択的に増加していた。以上より、このユニークなT細胞が、後期EAEとSPMSの病態形成に深く関与することが示唆された。これまで有効な治療法がないSPMSの病態形成機構を初めて明らかにするとともに、新規治療標的の発見につながる画期的な研究であると考えている。

Secondary progressive multiple sclerosis (SPMS) is a typical intractable subtype of MS originating from a less well-controlled relapsing-remitting MS (RRMS) with unclear etiology and diagnosis. Through the analysis of peripheral T cells obtained from RRMS patients, we have identified NR4A2 as a master regulator of pathogenic Th17 cells and neuroinflammation in the central nervous system by using murine experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). As expected, conditional NR4A2 deficient mice showed a significantly ameliorated EAE at its initial phase. However, an unexpected late disease independent of NR4A2/Th17 cells emerged in those animals. There was a significant infiltration of pathogenic T cells expressing a certain marker gene and a treatment with siRNA targeting this marker gene ameliorated late EAE. Intriguingly, peripheral blood T cells isolated from SPMS patients contained a significantly higher numbers of T cells expressing the above mentioned marker gene, although those obtained from RRMS patients were comparable with healthy samples. Taken together, these data suggest the involvement of those unique T cells for SPMS pathology, unveiling an enigmatic etiology of SPMS and a possible therapeutic intervention for the disease.

# 結節性硬化症における自閉症スペクトラムの mTOR 阻害剤を用いた薬物治療に関する研究



佐藤 敦志

Atsushi Sato

東京都医学総合研究所 依存性薬物プロジェクト研究員

Visiting researcher of Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Pharmacotherapy of autism spectrum disorder associated with tuberous sclerosis complex using mTOR inhibitors

## Profile

2002年 東京大学医学部を卒業  
2009年 東京大学大学院医学系研究科へ入学、自閉症の薬物治療に関する動物研究に従事  
2013年 医学博士取得

Graduated Faculty of Medicine, The University of Tokyo in 2002. Entered Graduate School of Medicine, The University of Tokyo in 2009, launched research (pharmacotherapy of autism spectrum disorder) in Tokyo Institute of Psychiatry, and obtained PhD in 2013.

## Abstract

結節性硬化症（TSC）は神経病変、皮膚病変、全身の過誤腫からなる難治性疾患であり、分子病態として mTOR シグナル系の活性亢進がある。自閉症スペクトラム障害（自閉症）は、社会的相互交流の障害と反復的常同的行動等からなる発達障害であり、自閉症の合併は生命予後に関わる腎腫瘍等を克服した TSC 患者の QOL を大きく損なう。我々は先行研究で、TSC モデルマウスが脳病変をもたずに自閉症症状を示し、mTOR シグナル系の抑制によって改善することを示した。TSC は「分子メカニズムに基づく自閉症の根本的治療薬開発」の足掛かりとなり、TSC のよりよい克服につながりうる。本研究では、TSC 合併自閉症の克服へむけて 2 つのテーマを扱う。

(1) mTOR 阻害剤による TSC 患者合併自閉症の治療効果：自閉症を合併する TSC 患者において、エベロリムス（TSC 患者の上衣下巨細胞性星細胞腫、腎血管筋脂肪腫に保険適応あり）の投与後 6 ヶ月までに自閉症症状が改善するか前向きに検討する。本年度は非投薬患者を対象に自閉症の診断評価を予備的に実施し、本年 4 月より患者募集を開始する予定である。(2) TSC モデルマウスにおける環境調整の有用性および薬物治療との相互関係：TSC 変異マウスにおいて、生後早期より正常な仲間とペア飼育することで、自閉症様行動の改善効果が得られるか検討している。



Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystem disorder consisting of neurological, cutaneous and hamartomatous lesions, and exhibits overactivated

mTOR-mediated signaling. Individuals with TSC frequently have a diagnosis of autism spectrum disorder (ASD), a neurodevelopmental condition whose core symptoms include impairment in reciprocal social interaction. The diagnosis of ASD impairs quality of life of patients with TSC who have overcome with life-threatening conditions such as renal angiomyolipoma. We previously demonstrated that the mice modeling TSC showed ASD-related behavioral deficits that were normalized by inhibiting the overactivated mTOR. TSD will thus help developing pharmacotherapies for ASD based on established molecular pathomechanisms, which may contribute to the overall recovery of TSC. In this research we will deal with two issues. Firstly, effects of the mTOR inhibitor on TSC-associated ASD will be examined in humans. Among patients with TSC, participants with TSC-associated subependymal giant cell astrocytoma or renal angiomyolipoma which are an indication for an mTOR inhibitor everolimus, will be followed for their ASD symptoms for 6 months after treatment. The second is to evaluate non-pharmacological interventions and their interaction to pharmacotherapy in Tsc mutant mice. A Tsc mutant will be weaned and housed with a wild-type peer. It will be analyzed whether the mutant mice show reduction in ASD-related behavioral abnormalities.

# 遺伝性髄鞘形成不全の病態に基づく革新的な治療法の開発のための研究

Development of novel therapies for congenital hypomyelinating leukodystrophies by targeting pathomechanisms



井上 健

Ken Inoue

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所  
疾病研究第二部 室長

Section Head, Dept. Mental Retardation and Birth Defect Research, National Institute of Neuroscience, NCNP

## Profile

1994年 横浜市立大学医学部大学院修了  
1997年～2004年 ベイラー医科大学分子人類遺伝学  
2004年より 現職  
専門領域：神経遺伝学、神経科学

1994 PhD. Yokohama City Univ. School of Medicine  
1997 Baylor College of Medicine, Dept. Molecular  
-2004 & Human Genetics  
2004 Section Head, Dept. Mental Retardation and  
Birth Defect Research, National Institute of  
Neuroscience, NCNP  
Specialty: Neurogenetics, Neuroscience

## Abstract

先天性大脳白質形成不全症は、中枢神経系での髄鞘の癒性不全により乳児期より生涯に渡って重篤な運動発達障害を呈する小児の難治性遺伝性神経疾患で、代表的疾患Pelizaeus-Merzbacher病 (PMD) を含め11疾患が知られており、根治療法はない。そこで、本研究ではその代表的疾患であるPMDを主要な対象として、これらの疾患の細胞分子病態を標的とした治療法の開発を目指した基盤および臨床研究を実施する。治療法開発基盤研究として、現在3つの課題に取り組んでいる。これらは、既存薬ライブラリーの中から新規病態標的治療薬を見出すことを目指したドラッグ・リポジショニングによるPLP1点変異の治療薬の探索、PLP1遺伝子重複による過剰発現病態を標的とするshRNA-AAVによる遺伝子発現抑制治療法の開発、歯髄幹細胞移植による髄鞘の再生治療、である。またこれらの技術の実用化を支えるための臨床研究として、治療評価尺度の作成と実効性の評価、ウェブベース統合脳画像システムIBISを用いたMRI画像を基盤とする患者データベース確立、市民公開セミナーをベースとする患者家族との情報共有ネットワークの確立に取り組んでいる。

Represented by Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD), congenital hypomyelinating leukodystrophies (11 diseases known thus far) are characterized by failure of myelination in the central nervous system, which leads to lifelong severe disabilities in motor and intellectual functions. We are focusing on the development of technologies to treat these disorders by targeting the cellular pathomechanisms and on establishment of the clinical circumstances to prepare for the future clinical trials. Three projects are running in therapeutic development. First, we search for drugs that target the cellular pathology caused by PLP1 point mutations using a drug library of existing medication. Second, we establish a gene downregulation therapy targeting PLP1 overexpression caused by genomic duplication using shRNA-AAV technology. Third, we promote remyelination by cell transplantation therapy using dental pulp stem cells. In addition, we also perform clinical researches to promote realization of these technologies. These include establishment of clinical evaluation scores for treatment, establishment of an MRI-based patient database using web-based integrated brain imaging system called IBIS, and establishment of a network with patient families by holding open seminars.

## HAM の革新的な医薬品等の 開発促進に関する研究



山 野 嘉 久

Yoshihisa Yamano

聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター・  
病因病態解析部門部門長 准教授

Director of Department of Rare Diseases Research at  
St. Marianna University School of Medicine, Japan

Research to accelerate the development  
of novel therapeutic strategies for HAM

### Profile

1993年 鹿児島大学医学部卒業  
1997年 同大学大学院修了（医学博士）  
2000年～ 米国NIHポスドクフェロー  
2003年  
2008年 聖マリアンナ医科大学・難病治療研究セン  
ター・病因病態解析部門の部門長/准教授

専門領域: HTLV-1 と HAM

I received M.D. in 1993 and Ph.D. in 1997 from Kagoshima University, where began researching HTLV-1 and HAM. In 2003, I completed postdoctoral fellowship at the National Institute of Health, USA. I am currently the Director of Department of Rare Diseases Research at St. Marianna University School of Medicine, Japan.

### Abstract

ヒトTリンパ球好性ウイルス（HTLV-1）感染者の一部に発症するHTLV-1関連脊髄症（HAM）は、有効な治療法がなく極めて深刻な難治性疾患であり、革新的な新薬の開発とその実用化が急務である。HAMに対する新薬の実用化（薬事承認）を実現するためには、適切な試験デザインによる検証的試験の実施が必要であるが、HAMは希少疾患で、また日本以外の先進国に患者が少ないこともあり、検証的試験に必須となる標準的な有効性評価指標やサロゲートマーカーが確立しておらず、これが真に有効な新薬の短期間での開発を阻んでいた。そこで本研究では、患者の長期追跡を可能とするHAM患者レジストリを活用した有効性評価指標に関する多施設共同前向き研究を実施し、HAMの臨床情報にリンクしたマルチオミックス解析データ（バイオマーカー、プロテオミクス、ゲノム解析等）を含む大規模HAMデータベースを構築し、HAMの有効性評価指標の開発を進める。また、HAMのさらなる創薬シーズを探索するために、感染細胞特異的マーカー（CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>TSLC1<sup>+</sup>）を用いたその集中的な解析により、感染細胞に対する次世代の新薬開発を進める。さらに我々は、HTLV-1感染により機能異常化した病因細胞に起因する、アストロサイトを介したCXCL10-CXCR3炎症ループが、HAMの脊髄における慢性炎症病巣形成の主軸であることを証明しており（Brain 2013, J Clin Invest 2014）、本研究では、ヒト免疫再構築マウスを用いてこれらHAMの病態を再現したモデル動物を作製し、HAMの新薬開発を促進する。

A fraction of individuals infected with human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) develop a serious intractable condition known HTLV-1-associated myelopathy (HAM). There is an urgent need to develop an effective treatment strategy; however, there are certain challenges. HAM is rare, and most of the patients outside of Japan are concentrated in developing countries; in addition, adequate outcome measures and surrogate markers have yet to be established. Here we have conducted a multicenter prospective study focusing on outcome measures by using our HAM patient registration system to enable long-term follow-up. We constructed a large-scale database that includes multi-omics data (biomarkers, proteomics, genome analysis, etc.) linked to clinical information and conducted intensive analysis on markers specific to infected cells to pave the way for drugs targeting infected cells. Recently we showed that pathogenic cells experiencing functional abnormalities due to HTLV-1 infection play an important role in HAM pathogenesis and that a CXCL10-CXCR3 inflammatory loop via astrocytes causes the chronic inflammation that characterizes the disease (Brain 2013, J Clin Invest 2014). Here we used mice with a reconstituted human immune system to prepare an animal model that reproduces the pathology of HAM, another important step on the road to establishing novel treatment strategies.

## 視神経脊髄炎動物モデルの 確立に向けて



熊ノ郷淳

Atsushi Kumanogoh

大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科 教授  
(免疫学フロンティア研究センターと兼任)

Professor, Department of Respiratory Medicine, Allergy and  
Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine

### Establishment of Animal Models of Neuromyelitis Optica

#### Profile

1991年 大阪大学医学部卒  
1993年～1997年 大阪大学医学系研究科大学院（第三内科、岸本忠三教授）  
1997年 微生物病研究所 助手  
2006年 同教授  
2011年 呼吸器・免疫アレルギー内科 教授（免疫学フロンティア研究センターと兼任）

Atsushi Kumanogoh received M.D. and Ph.D. from Osaka University, followed by training in internal medicine at Osaka University. In 1997, he began studying immune regulation, leading to the discovery that semaphorins are involved in immune regulation. Since 2012, he has moved to the clinical department, focusing on translational research.

#### Abstract

視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica, NMO）は、繰り返す視神経炎と脊髄炎を主徴とし、アストロサイトに発現するアクアポリン4（AQP4）に対する自己抗体が出現する炎症性中枢神経疾患である。極めて重篤であるため病態の解明と治療法の確立が急務であったが、AQP4抗体の動物へのパッシブトランスファーが成功したことから補体あるいは抗体依存性細胞障害によるアストロサイト障害が主な病態と考えられるようになった。しかしながら従来の動物モデルではNMOの最大の特徴である脊髄長大病変を再現できていない等の問題があったため、病態や治療法について不十分な検討しかできていなかった。動物モデル確立には病原性の高いAQP4抗体が大量に必要と考えられるが、本年度は患者残余髄液中プラズマブラストよりシングルセルRT-PCR法を用いてモノクローナル抗体産生細胞株を樹立する方法を確立した。また研究の過程でT細胞活性化作用を持つ免疫セマフォリンSema4AがNMOの血中で増加して、発症を若年化させ、疾患の鍵分子となっていることを見出した。今後は病原性の高いモノクローナルAQP4抗体と共にリコンビナントSema4Aなどを用いることにより、実際の病態を再現したNMO動物モデルの確立を目指す。モデルが確立された後には候補薬剤を投与し、治験候補剤を見出す。

Neuromyelitis Optica (NMO) is an inflammatory disease of CNS characterized by the recurrent attacks of optic neuritis, myelitis and the presence of anti-aquaporin4 antibody (AQP4-Ab) in the vast majority of patients. Because of the severity of NMO attacks, elucidation of the disease mechanism and treatment development has been strongly requested. Recent advances in the field of NMO animal model provided convincing evidence that AQP4-Ab not only serves as a specific disease marker, but also plays an essential role in the pathogenesis of the disease by damaging astrocytes. However, current NMO animal models are not suitable for the assessment of the treatment efficacy of NMO in human, because they do not exhibit main clinical features including long spinal cord lesion. In this study, to establish highly pathogenic AQP4-Ab-producing cell line, we applied single-cell RT-PCR methods to plasmablasts in NMO cerebrospinal fluid. In addition, we found that immune semaphorin Sema4A, known as a T cell activator, is increased in the sera of NMO and promotes the disease onsets. We are trying to make animal model of NMO reproducing the clinical character by administering recombinant Sema4A with AQP4-Ab.

# 次世代シーケンサーを用いた 孤発性の神経難病の発症機構の解明と 治療法開発に関する研究



戸田 達史

Tatsushi Toda

神戸大学神経内科学分子脳科学 教授

Professor, Division of Neurology / Molecular Brain Science,  
Kobe University Graduate School of Medicine

**Application of the Next-Generation Sequencing Methods to Unravel the Pathogenesis of the Sporadic Intractable Neurological Diseases and Develop Effective Therapies**

## Profile

1985年 東京大学医学部卒業、神経内科  
東京大学医科学研究所助教授をへて  
2000年 大阪大学臨床遺伝学 教授  
2009年～ 神戸大学神経内科学分子脳科学教授  
朝日賞、文部科学大臣表彰、時実利彦記念賞などを受賞

1985 graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine  
1996 Associate Professor, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo  
2000 Professor, Division of Clinical Genetics, Department of Medical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine  
2009- Professor, Division of Neurology / Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine

## Abstract

本研究は「希少性、原因不明、効果的な治療法未確立、生活面への長期にわたる支障」の4要素を満たす神経難病のうち、「大部分は孤発性だが一部家族性・メンデル遺伝をとるパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)といった代表的な神経難病」を対象にする。パーキンソン病は中高年に発症し、ドパミンニューロンの変性により振戦、筋固縮など運動障害を主症状とし、PSP、CBDとパーキンソン症候群を形成する。一方、ALSは進行性の筋萎縮と筋力低下をきたし平均3-4年で死亡に至る過酷な神経難病であり、その重篤さと患者および家族に課せられる過酷な運命から、難病中の難病と言われており、その克服は喫緊の課題となっている。

これらの神経難病では、根治療法や予防法は一つとして無く、その多くは病因も不明であり、発症機序は何れも未解明であり、診断法や診断基準も未だ十分ではない。またこれらの遺伝背景について一部は明らかになってきたものの、SNPだけでは遺伝率は説明できず、次世代シーケンサーを用いて寄与度の高いrare variantsを見出すことが重要である。また単一遺伝性患者においても、まだ約半数は原因遺伝子は発見されていない。

本研究ではパーキンソン病、ALS、PSP・CBDを含めたタウオパチー遺伝子を発見すべく、次世代シーケンサーを世界に先駆け孤発性神経難病に応用して病態解明、治療法開発へと結びつける。

Our research focuses on the major neurological diseases that are mostly sporadic but partially familial with a mendelian pattern of inheritance, including Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), progressive supranuclear palsy (PSP), and corticobasal degeneration (CBD).

There is currently no fundamental cure or prevention for those intractable neurological diseases, with their causes still largely unknown, pathogenesis yet to be unraveled, and diagnostic criteria not well established. While the genetic background of the diseases have been partly revealed, their heritability cannot be explained only by the former SNP approach, thus it is essential to find rare variants with high effect size by using next generation sequencers. Also, the causative genes for about a half of the patients with monogenic form of those diseases are still remained to be identified.

Our research group leads the world in applying next generation sequencing methods to the sporadic intractable neurological disorders to identify genes involved in Parkinson's disease, ALS, and tauopathy such as PSP and CBD. Through this project we are aiming to unveil the pathogenesis of these diseases and develop effective cures.

# パーキンソン病患者由来 iPS 細胞を中心とする多面的疾患モデルに立脚した革新的医薬品の開発



高橋 良輔

Ryosuke Takahashi

京都大学臨床研究総合センター長  
日本神経学会 代表理事

Director of the Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital

Development of the novel therapeutics using various animal models and iPS cellular models for Parkinson's disease

## Profile

昭和58年京大医学部卒、平成17年より京都大学医学研究科臨床神経学（神経内科）教授、平成26年より京都大学臨床研究総合センター長  
専門領域：神経内科学

Ryosuke Takahashi, MD, PhD, graduated from Kyoto University, Japan in 1983. In 2005, he was appointed Professor and Chair of Neurology at Kyoto University Hospital and Kyoto University Graduate School of Medicine.

## Abstract

パーキンソン病（PD）は我が国で2番目に多い神経変性疾患であるが、治療は対症療法に留まり現在のところ根本的治療はない。本研究では、樹立済みPD患者由来iPS細胞を中心に、多彩なPDモデル動物（マウス・ラット・メダカ・ショウジョウバエ）を含めた多面的疾患モデルを基礎として、創薬シーズの同定から進行抑制や先制医療に繋がる革新的医薬品を創り出すことを目標とする。

初年度から次年度において、多彩な疾患モデルからパスウェイ解析を含めたトランスクリプトームやプロテオームの解析を行い、新規の創薬シーズを同定する。次年度以降、薬剤スクリーニングシステムの構築を行い、2年以内にヒット化合物の取得を目指す。ヒット化合物は患者由来iPS細胞でヒトにおける妥当性、モデル動物でin vivoにおける検証を3年以内に行う。また、中核をなす疾患モデルの拡充のため、新規に同定したPD責任遺伝子変異をもつ変異患者由来iPS細胞や、独自に開発した新規孤発性PDモデルマウスの病態解明および薬効評価系確立を同時に進行させる。さらに、PDで障害されるミトコンドリアや小胞輸送を標的としたリード化合物の分子薬理作用の解明・薬効評価やライブラリースクリーニングによるさらなるヒット化合物の取得も試みる。さらにバイオバンクとも連携し、バイオマーカーの同定を進め、創薬シーズとの相互検証、臨床応用への可能性を検討する。

Parkinson's disease is the second common neurodegenerative disorder. However, disease modifying therapy is not yet available. In this project, we aim to develop novel therapeutics using various animal models (mice, rat, medaka and drosophila) and iPS cellular models for Parkinson's disease.

We will try to obtain the source of drug leads by comprehensive analysis of protein and gene expression in various PD models, and will establish the drug screening system targeting them. Hit compounds in the drug screening will be validated in patients-derived iPS cells and in animal models reciprocally. Also, iPS cells derived from PD patients with novel mutations and novel mice model for idiopathic PD will be established to enrich the resources of PD models. Furthermore, mechanism of pharmacological action of leads compounds that we originally identified as drugs that targeted mitochondria and vesicle transport will be investigated. In parallel with the trial of drug discovery, database of PD patients will be also established for future clinical application of candidate drugs.

# 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



小崎 健次郎

Kenjiro Kosaki

慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター 教授  
日本小児遺伝学会 理事長

Professor of Medical Genetics, Keio University

Developing an effective treatment for neurofibromatosis type 1 using drug repositioning

## Profile

平成元年 慶大医学部卒、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校留学、慶大小児科助教授を経て平成23年より現職

専門領域: 臨床遺伝学 (米国臨床遺伝専門医)

Kenjiro Kosaki, MD, PhD, FACMG  
Professor and Director, Center for Medical Genetics  
Keio University School of Medicine  
Board-certified clinical geneticist  
(American Board of Medical Genetics)

## Abstract

神経線維腫症1型 (NF1) は遺伝子変異による稀少難治性疾患である。年齢とともに神経線維腫の増生等、症状が進行する。進行を抑制することができれば、患者のQOLを著明に改善できる。われわれはドラッグリポジショニングによりその治療薬を見出し、早期開発を進めている。これまでの研究により、NF1における神経線維腫が上皮間葉転換シグナルの活性化によって増大すること、既承認薬であるトラニラストが、上皮間葉転換シグナルの抑制に有効であることを網羅的in vitroスクリーニングにより同定した。さらにトラニラストのNF1における神経線維腫の増生に対する有効性を見出した。トラニラストは既承認薬であることからPOCが得られれば、適応拡大に進める。in vitroスクリーニング時の有効なバイオマーカーとして3型コラーゲンの発現低下を見出した。次年度から3型コラーゲン量をリードアウトとした既承認薬のスクリーニングを行い、トラニラスト以上に適正な薬剤の同定をめざしている。並行して、遺伝子編集技術と核移植技術を用いることでNF1遺伝子ヘテロノックアウトブタ胎仔を出生させることに成功した。In vitro評価で高い薬効が期待される候補薬についてはこの罹患ブタに投与して薬効評価を行う。患者会の協力により、240名をレジストリーに登録済みである。レジストリーは後に実施を計画する臨床試験の際に参照する。

Neurofibromatosis type 1 is a rare autosomal dominant genetic disease characterized by gradual increase in neurofibromas and is caused by mutation in the *NF1* gene. Our project aims to develop drugs to alleviate the progression of neurofibromatosis type 1. Previously we have identified that neurofibromatosis is characterized by increase in signal transduction involved in epithelial mesenchymal transition. We have achieved the following this year: First, we have identified a new biomarker for drug repositioning. Second, we have successfully generated pigs that are heterozygous for *NF1* mutation through gene editing and nuclear transplantation. Candidate drugs identified by *in vitro* screening will be evaluated in the pig model. Thirdly, we have registered >200 patients with *NF1* mutations. The registry will be invaluable in the clinical trials to be planned in the future.



# Dravet (ドラベ) 症候群患者由来 iPS 細胞を用いた認可医薬品 スクリーニングによる革新的な 医薬品開発のシーズ探索

Quest for innovative medicines for Dravet syndrome in approved drugs using patient derived induced pluripotent stem cells (iPSCs)



廣瀬 伸一

Shinichi Hirose

福岡大学医学部小児科教授、てんかん分子病態研究所所長

Professor of the Department of Pediatrics, and Director of the Research Center for Molecular Pathomechanisms in Epilepsy at Fukuoka University in Japan

## Profile

福岡大学卒業後小児科となる。現在、てんかんの分子生物学に興味をもち、遺伝子改変動物やiPS細胞を用いて病態に基づく治療開発を目指す。

His core interest lies in the field of molecular epilepsy genetics where he focuses on causative mutations and their pathophysiological consequences.

## Abstract

ドラベ症候群は希少な神経難治性疾患である。ナトリウムチャンネル  $\alpha 1$  サブユニットの遺伝子 *SCN1A* の変異に由来し、遺伝子診断は可能であるが、その分子病態は原因不明であり、効果的な治療法が未確立である。申請者らはドラベ症候群の患者より樹立したiPS細胞から神経細胞を世界に先駆け分化させ、その電気生理学的な異常を細胞レベルで解明することに成功した。一方、認可市販医薬品がその既知の効能とは全く別な作用を示す事例が最近報告され、安全な医薬品のシーズ探索源として注目されている。本申請ではドラベ患者iPS細胞由来神経細胞の電気生理学的異常をハイスループット機で解析することにより、認可医薬品500種以上をスクリーニングする。異常を矯正することが出来た薬剤は、詳細な電気生理学実験でその効果を検証する。続いて、申請者がすでに作出しているドラベ症候群モデルマウスを使って、その医薬品の生体での効果を動物実験で確認する。動物実験でその認可医薬品の効果が確認されれば、そのままその医薬品の適応拡大による臨床応用を目指す。効果が限定的な場合でも、その医薬品をシーズとして類似の化合物をスクリーニングして、同様な方法で前臨床研究を経て10年以内の臨床応用につなげる。また、iPS細胞を用いた本研究は、ヒト脳を使うことができない中枢神経疾患の治療薬開発の先駆けとなる。

Dravet syndrome is one of the most devastating epilepsies, and one in which seizure are refractory to any conventional antiepileptic drugs. Dravet syndrome is known to be caused by genetic defects in the neuronal voltage gated sodium channel  $Na_v1.1$  (gene name *SCN1A*). Its underlying pathomechanisms, however, remain ill-defined, because all available information, so far, relies on animal physiology that is not readily transferable to human beings. Patient derived induced pluripotent cells (iPSCs) promise unmatched insight into the true pathophysiology of Dravet syndrome. What is more, iPSCs technology affords the opportunity to conduct high-throughput drug screening using a platform which avoids interspecies concerns. The objective of this study is to search for novel potential drugs in Food and Drug Administration (FDA) approved medicines. The search will be conducted with neurons derived from iPSCs bearing *SCN1A* mutations identified in patients with Dravet syndrome. This methodology, so called “drug repositioning”, will minimize the cost and time of findings new remedies for DS and should also open a high-speed path to developing novel anti-epileptic drugs based upon the pathomechanisms of other devastating human epilepsies.

# 多発性硬化症生体試料バンクを活用した アジア人特有の遺伝環境因子探索による 病態解明



吉 良 潤 一

Jun-ichi Kira

九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

Present appointment: Professor and Chairman, Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Search for environmental and genetic factors specific for Asian multiple sclerosis by using the bank of biological specimens

## Profile

1979年九州大学医学部を卒業し、米国NIH留学等を経て、1997年同大学神経内科学教授就任。専門は神経内科学、神経免疫学。多発性硬化症などの神経難病を研究

MD (Kyushu University) 1979, PhD (Kyushu University) 1986.

Academic career: Visiting Fellow, Myelin Chemistry, NIH, USA, 1982-1985.

Professor and Chairman, Kyushu University, 1997- Present

Director, Neurological Institute, Kyushu University, 1998-2000, 2006-2008, and 2013-present.

## Abstract

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は原因不明の中樞神経脱髄疾患で、若年成人を侵す神経難病では最も頻度が高い。初期には再発を反復し、次第に再発なしに障害が進行する。MSは人種により有病率も病像も大きく異なり遺伝・環境要因の影響が大きい。

私たちはJapan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (JMSGC) を2009年に設立し、784例のMS・視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) の臨床データとDNA試料 (HLA解析済み) を収集してきた。さらに2013年には医薬基盤研究所 (基盤研) と共同してMS/NMO生体試料バンクを立ち上げ、DNA、血清、髄液等の生体試料の収集を開始した。

本研究では、基盤研と共同してMS/NMOの生体試料を収集するとともに、連結可能匿名化したMS/NMOの臨床データを前向きに集積する。この大規模臨床データと連結した生体試料を用いて、日本人MSの予後に寄与する遺伝環境因子、進行型を規定する遺伝環境因子、病態修飾薬への治療反応性を規定する遺伝環境因子等を同定する。同定された遺伝子の欠失マウスや同定された環境因子への曝露等のMS動物モデルへの影響を解析することで、病態カスケードを明らかにする。これらの遺伝子産物を標的とした新規治療薬や、環境因子の制御による予防法・進行防止法の開発をめざす。

Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system of unknown etiology. MS is the most common intractable neurological disease that debilitates physical and mental ability in young adults. It begins with a relapsing-remitting course and deteriorates disability without relapse at the late stage of the disease. The clinical features and the prevalence are different in each ethnicity, suggesting a large effect of genetic and environmental factors for MS.

We founded Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium (JMSGC) in 2009 and continue to collect biological specimens of patients with MS/neuromyelitis optica (NMO) collaborating with National Institute of Biomedical Innovation.

In this study, we will collect the biological specimens of Japanese patients with MS/NMO nationwide along with corresponding clinical information and found a biological databank. By using collected samples, we aim to elucidate the genetic and environmental factors contributing to clinical manifestations, and to clarify the disease mechanism and etiology by analyzing the effects of these genetic and environmental factors on animal model of MS. Finally, we will identify new drugs that target on these risks and construct comprehensive preventive measures based on the found environmental risk factors.