

厚生労働科学研究費補助金  
(医療技術実用化総合研究事業(早期探索的・国際水準臨床研究事業))  
総括研究報告書

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

研究代表者 三嶋 理晃 京都大学医学部附属病院長

研究要旨

Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) に対する有効な治療法はなく、現在、DMD に対する治療として、エクソンスキッピング誘導による治療法の開発が試みられている。しかし、このエクソンスキッピング誘導療法の治療薬候補物質は、アンチセンス・オリゴヌクレオチド等であり、有効性・安全性・生産性などの面において様々な問題がある。本研究の候補化合物は、我々が世界で初めて発見した、ジストロフィン遺伝子のエクソンスキッピングを誘導する低分子化合物 (Cik 阻害剤) である。本化合物の発見は、エクソンスキッピング誘導療法を低分子化合物により可能とする、全く新しい、臨床応用性が極めて高い治療法の確立に大きく貢献するものである。

ダウン症の原因療法的な治療薬は皆無であり、本治療薬の開発は患者本人だけでなく、患者家族及びそれを支える社会に対しても大きな副音をもたらすことが予想される。本研究の候補化合物は、21 番染色体のダウン症責任領域 (DSCR) に含まれる DYRK1A を阻害する低分子化合物であることから、原因療法につながる可能性が高い。さらに、治験により DYRK1A 阻害剤の POC が明らかとなれば、ダウン症に対する新たな創薬標的が見出されたことにもつながり、この分野の研究進歩にも大いに貢献できると考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名および所属研究機関における職名

萩原 正敏	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科形態形成機構学	教授
喜井 勲	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科形態形成機構学	特定助教
高橋 良輔	・ 国立大学法人京都大学	・ 医学研究科神経内科学	教授

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

【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。また、出生男児 3,500 人に 1 人の割合で発症する希少疾病でもある (日本における患者数は約 4,000 人)。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。本治療の候補化合物として、様々なアンチセンス・オリゴヌクレオチドが検討され、臨床試験を実施している化合物もある。一方、我々は、エクソンスキッピングを誘導する候補化合物として、低分子化合物 (Cik 阻害剤) を世界で初めて発見した。本化合物の発見は、エクソンスキッピング誘導療法を低分子化合物により可能とすることによって、遺伝性難治疾患に対する全く新しい、薬物治療法の確立に道を拓いた。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、医師主導の臨床治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。候補化合物の標的因子は、DYRK1A であり、ダウン症候群の原因である第 21 番染色体トリソミーのダウン症責任領域に位置し、ダウン症患者の脳内で発現が亢進している。また、アルツハイマー病発症の原因として有望視されているタウ蛋白質の異常リン酸化を、DYRK1A が誘導することが示されている。以上より、DYRK1A は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く、その活性を阻害することで、治療や予防が可能になると期待できる。本研究では、1~2 年目にモデルマウスにおいて、バイオマーカーを用いた薬効評価を実施。2~4 年目には *in vivo* 行動薬理評価、毒性試験・安全性薬理試験・薬効薬理試験・薬物動態試験・製剤化を検討する。4 年目以降に GMP 合成をすすめ、5 年目以降に医師主導治験あるいは臨床研究に取り組む。また、開発資金を得るために、製薬企業への導出を目指す。

## C. 研究結果

### 【筋ジストロフィー】

開発候補化合物を用いて製剤規格化、非臨床試験、GMP 製剤化を行った後、臨床治験或いは臨床研究における POC の取得を目指す。平成 26 年度は毒性試験や安全性薬理試験を行うために経口投与可能な候補化合物の大量合成検討を実施した。また、TG003 とは別の選択的スプライシング介入化合物 RECTAS を発見し、より多くの患者を治療できる可能性を見出した。

### 【ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患】

開発候補化合物を用いてバイオマーカーを指標とした *in vivo* での薬効評価を実施した後、行動薬理評価を進め、さらに毒性試験などの非臨床試験を行う。製剤化と原薬の大量合成を検討後に薬事戦略相談を行って、医師主導治験に取り組むためのプロトコール作成を進める。平成 26 年度は様々な精神疾患モデル動物を用いた薬効評価を進め、アルツハイマー病モデル以外に、うつ病モデルにおいて治療効果を有することを見出した。一方で、ダウン症患者におけるアルツハイマー病の診断基準が定まっていないこと、認知機能とは異なる新規のエンドポイントを開発して POC 試験を組む必要があることが明らかとなり、一般のアルツハイマー病での治験は莫大な費用が必要となることから、平成 26 年度は、対象疾患の見直しを行うとともに製薬企業へのライセンスアウトを目指して交渉を進めた。

## D. 考察

平成 26 年度の研究結果を踏まえ、本研究は、「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」ともに順調に推進している。

## E. 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」ともに順調に推進しており、特に、候補化合物の大量合成検討をすすめたことで、毒性試験や安全性薬理試験を行うことが可能となった。また、新たな選択的スプライシング介入化合物を発見したことで、これまで対象外としていた患者を治療できる可能性を見出しており、社会が待ち望む治療薬の研究にさらに応えようとする力強い姿勢が示された。精神疾患治療薬の開発においては、ダウン症患者を対象とした臨床開発が困難であると判明したことから、一般のアルツハイマー病での治験を視野に入れて製薬企業へのライセンスアウト交渉を進め、同時に、うつ病などの精神疾患のモデル動物における治療効果を見出した。対象疾患の見直しを行う上で、候補化合物の *in vivo* における薬効を明らかにした点は特筆すべきであると考えられる。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。

## F. 健康危険情報

該当無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

#### 【筋ジストロフィー】

開発候補化合物の特許は、2004年1月に出願済みで、アメリカ、オーストラリアでは特許査定となっている。

出願番号：特願2010-146699

発明者：萩原正敏、片岡直行、松尾雅文、西田篤史

発明の名称：遺伝性疾患の予防・改善剤

出願人：国立大学法人神戸大学 国立大学法人東京医科歯科大学

日本出願日：2010年6月28日

PCT出願日：2011年6月27日 (PCT/JP2011/003655)

上記とは別に、開発候補化合物の特許として、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および国立大学法人鹿児島大学との共同出願で2013年に出願を行った。

出願番号：特願2013-261396

発明者：萩原正敏、豊本雅靖、細谷孝充、吉田優、栗原宗

発明の名称：疼痛に関する化合物及び医薬組成物

出願人：国立大学法人京都大学、国立大学法人東京医科歯科大学、国立大学法人鹿児島大学

日本出願日：2013年12月18日

開発化合物が対象とする異常スプライシングとは異なる原因の異常スプライシングを是正できるスプライシング操作薬に関する特許として、本学と国立大学法人東京医科歯科大学との共願で2013年に出願を行った。

出願番号：特願2013-261396

発明者：萩原正敏、吉田優、細谷孝充

発明の名称：FD薬スクリーニング

出願人：国立大学法人京都大学、国立大学法人東京医科歯科大学

日本出願日：2013年7月12日

### 【ダウン症患者におけるアルツハイマー病等の精神疾患】

開発候補化合物の特許は、本学と国立大学法人東京医科歯科大学および(株)キノファーマとの共願で2012年に出願を行った。

出願番号：特願2012-168850

発明者：萩原正敏、小野木博、喜井勲、細谷孝充、隅田有人

発明の名称：精神神経疾患又は悪性腫瘍に関する化合物及び医薬組成物

出願人：国立大学法人京都大学、国立大学法人東京医科歯科大学、株式会社キノファーマ

日本出願日：2012年7月30日

上記に関連する特許として、本学と国立大学法人東京医科歯科大学との共願で2012年に出願を行った。

出願番号：特願2012-129094

発明者：萩原正敏、喜井勲、細谷孝充、隅田有人、吉田優

発明の名称：スクリーニング方法、タンパク質の不安定性及び/又は安定性を誘導する物質、及び、タンパク質の活性評価

出願人：国立大学法人京都大学、国立大学法人東京医科歯科大学

日本出願日：2012年6月6日

開発候補化合物の新たな用途の特許は、本学より2013年に出願を行った。

出願番号：特願2013-252443

発明者：萩原正敏、小林亜希子

発明の名称：神経新生に関する化合物及び医薬組成物

出願人：国立大学法人京都大学

日本出願日：2013年12月5日

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし