

2021年 5月 20日

ドラベ症候群の根治薬となりうる ナトリウムチャンネル結合剤

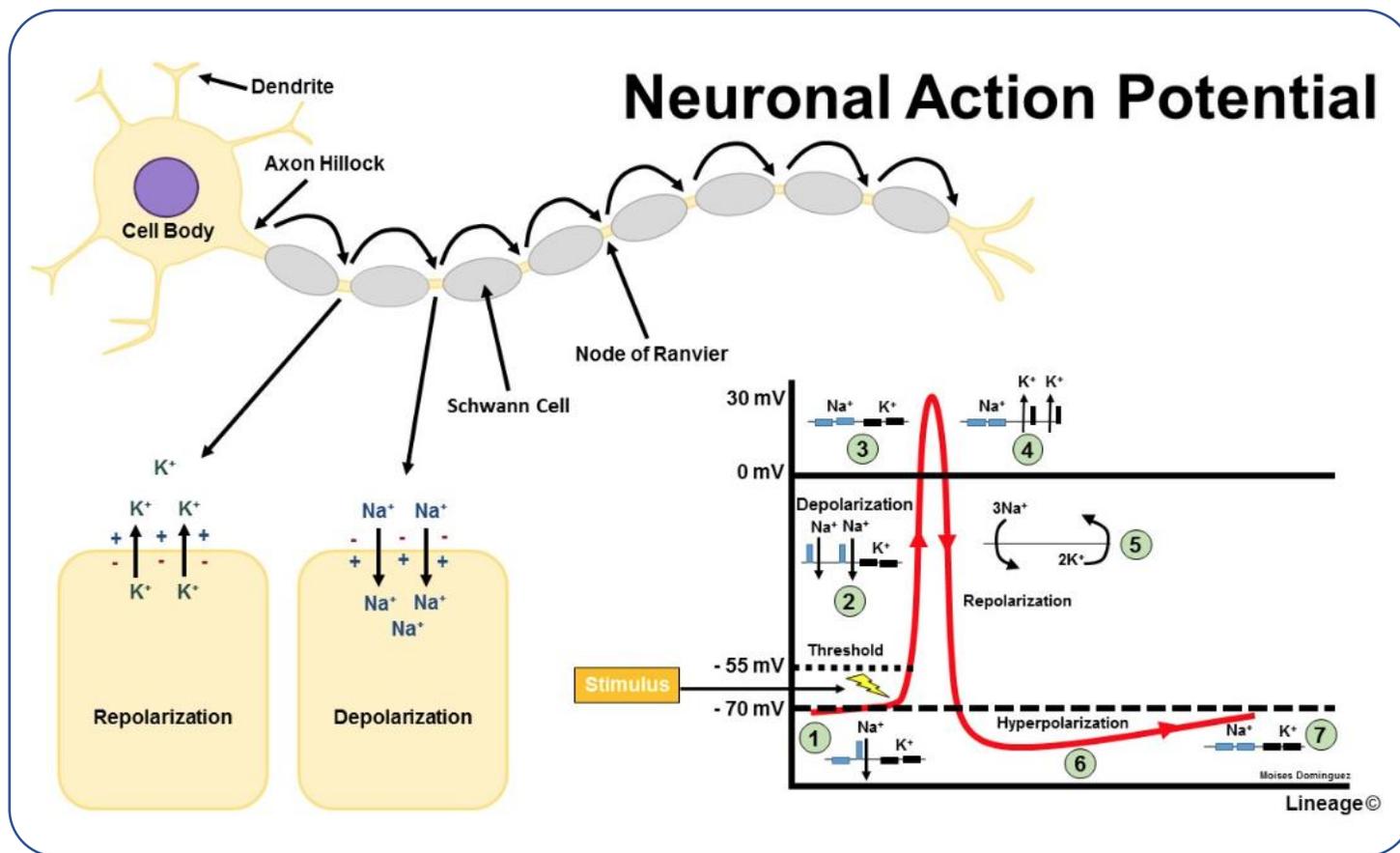
福岡大学 てんかん分子病態研究所
ポストドクター 田中 泰圭

イオンチャンネルとは

イオンチャンネルとは、細胞の生体膜（細胞膜や内膜など）にある膜貫通タンパク質の一種で、受動的にイオンを透過させるタンパク質の総称である。細胞の膜電位を維持・変化させるほか、細胞内外へのイオンの流出入も行う。

イオンチャンネルの役割

- ・ 細胞膜のイオン透過路
- ・ 静止膜電位の形成
- ・ 活動電位の発生
- ・ 化学伝達物質放出制御
- ・ 筋収縮制御
- ・ ホルモン分泌の制御



イオンチャネルと疾患

- ・イオンチャネルは、循環器疾患、神経疾患、泌尿器疾患、代謝性疾患、炎症性疾患を含めた種々の疾患に関与しており、これらの疾患に罹患した患者のQOLは極めて低い。
- ・イオンチャネルが潜在的に有望な創薬標的であることは広く知られており、その創薬が急務であるが効果的な薬物療法は未確立である。

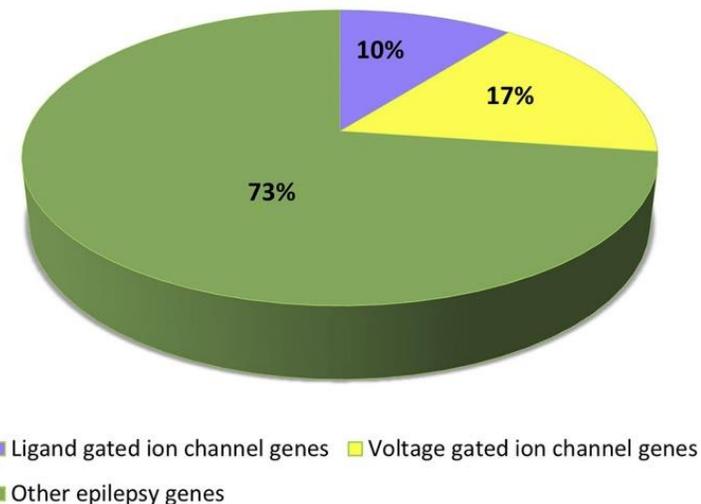
Channel type	疾患
Ca ²⁺ channels	不整脈、糖尿病、筋ジストロフィー、てんかん、高血圧、片頭痛、筋發育不全、脳梗塞、痛み
Cl ⁻ channels	嚢胞性繊維症、腎結石症、ミオトニア
K ⁺ channels	不整脈、気管支喘息、運動失調、高血圧、心筋梗塞、難聴、糖尿病、てんかん、癌、緑内障、免疫抑制
Na ⁺ channels	不整脈、てんかん、片頭痛、ミオトニア、疼痛、麻痺、脳梗塞
Ligand-gated ion channels	アレルギー疾患、気管支喘息、てんかん、逆流性食道炎、片頭痛、パーキンソン病、ハンチントン病、痛み、脳梗塞、胃潰瘍、便秘

てんかんとイオンチャネル遺伝子

- ・てんかんは頭痛に次ぐ頻度が高い神経疾患で世界中に5,000万人の患者がいると推定される。
- ・これまでにてんかん症状で同定された原因遺伝子のうち、イオンチャネル関連遺伝子は**27%**を占める(図1)。
- ・主要なイオンチャネル遺伝子と疾患を下記に示す(表1)

既存の抗てんかん薬は病態に基づき開発されていないため、30%の患者では治療できない。**とくに本提案研究が対象とする小児のてんかん性脳症は既存の抗てんかん薬はほぼ無効である。**
(表1)

(図1) Epilepsy genes



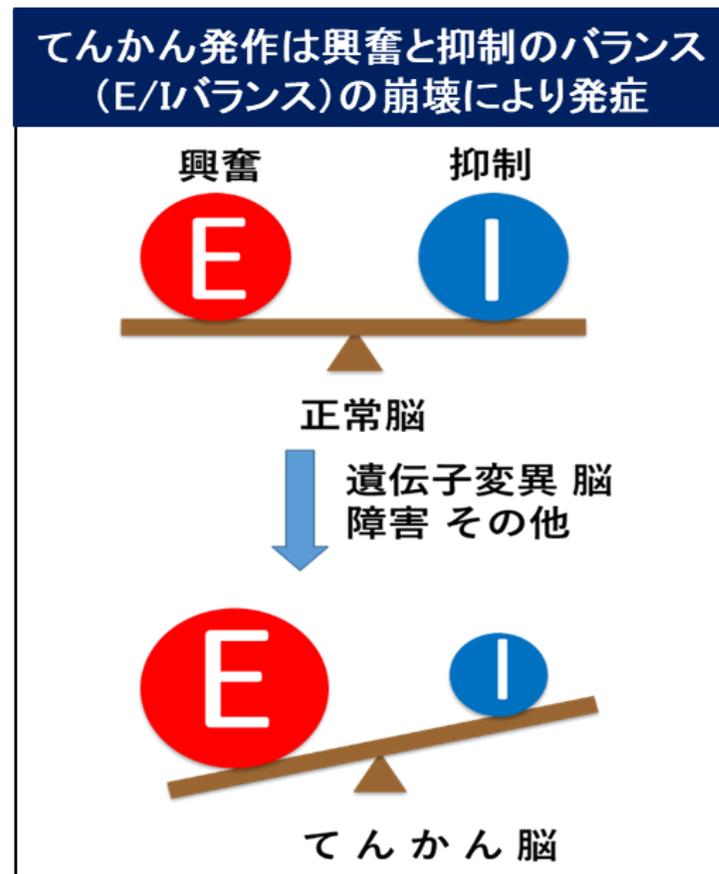
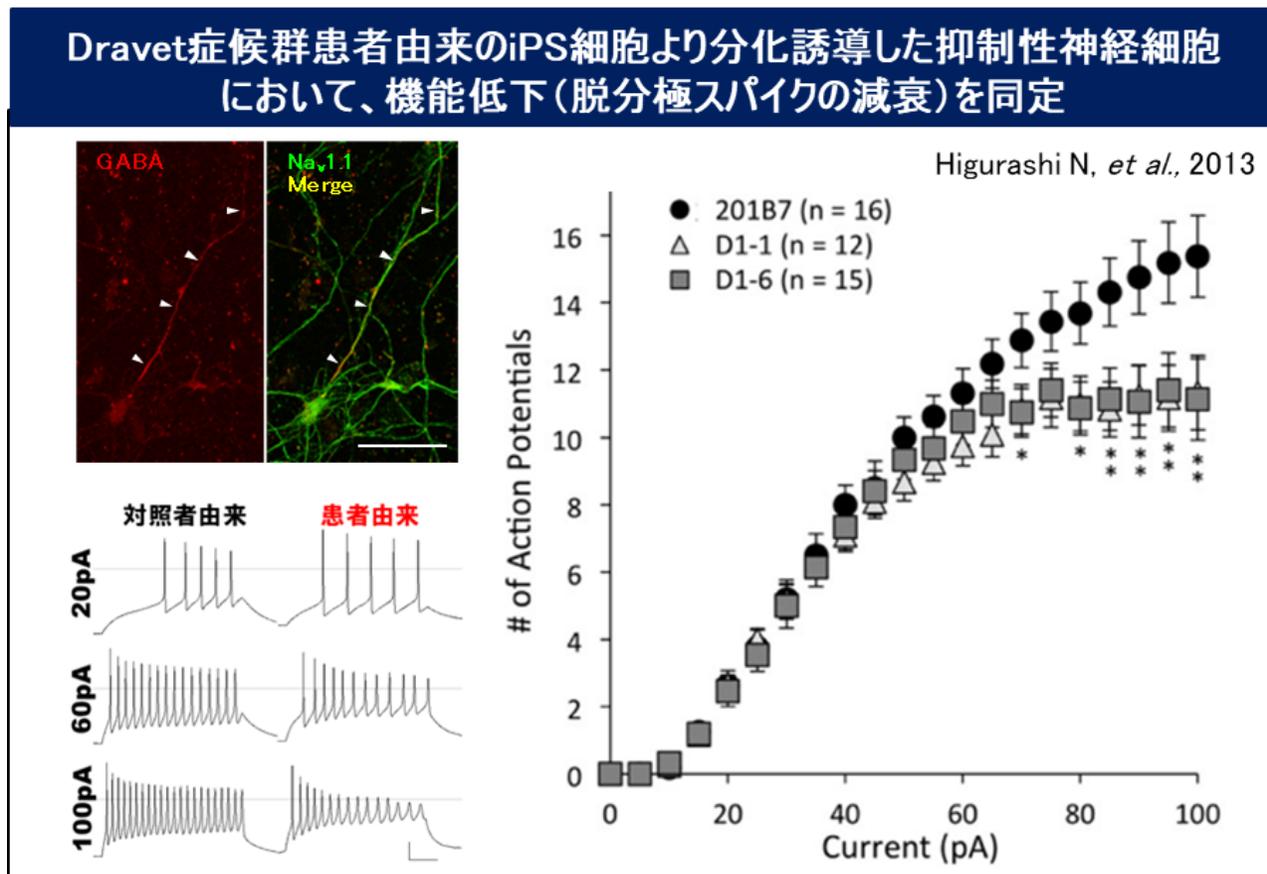
電位依存性イオンチャネル			リガンド依存性イオンチャネル		
ナトリウムイオン	カリウムイオン	カルシウムイオン	N-メチル-D-アスパラギン酸受容体	GABA _A 受容体	ニコチン性アセチルコリン受容体
<i>SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A</i>	<i>KCNA1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7</i>	<i>CACNA1A, CACNA1H</i>	<i>GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2D</i>	<i>GABRA1, GABRB3, GABRG2</i>	<i>CHRNA2, CHRNA4, CHRNB2</i>
Dravet症候群, 良性家族性新生児乳児てんかん, West症候群, Lennox-Gastaut症候群	早期乳児てんかん性脳症, 進行性ミオクローヌステんかん, 常染色体優性てんかん, 常染色体優性夜間前頭葉てんかん, 運動失調	全般性てんかん, West症候群	てんかん性脳症, Landau-Kleffner症候群, West症候群, Lennox-Gastaut症候群, 早期乳児てんかん性脳症,	若年性ミオクローヌステんかん, 小児欠神てんかん, Dravet症候群, 大田原症候群, West症候群, 早期乳児てんかん性脳症	常染色体優性夜間前頭葉てんかん, 特発性てんかん

イオンチャネルと創薬

- ・創薬の標的となるイオンチャネルタンパクは全体の約15%
(ヒトゲノム中で薬の作用点となりうるタンパク質の遺伝子(6500種類)、
Terstappen GC et al. TIPS. 2001.)
- ・現在使われているイオンチャネルを標的とした医薬品は全体の約5%
(483種類の医薬品を作用点で分類、*Drews J. Science. 2000.*)
- ・これまでもイオンチャネルを標的とした医薬品は創出されているが、
イオンチャネルを治療標的と定めて医薬品を創出することは困難であった。
- ・その要因として以下のような3点が挙げられる。
 - 1、内在性リガンドが存在しないことによる創薬設計の困難さ
 - 2、適正な生細胞評価系が必要
 - 3、細胞モデルを用いたスループット性の高い薬効評価系の開発が不十分

発明の背景技術①

- Dravet症候群に対して発表者は、下記の研究成果を得てきた。
 - Dravet症候群患者のiPS細胞の樹立 (D1-1, D1-6 iPS細胞株)
 - SCN1A発現陽性のGABA抑制性神経細胞の機能が減衰
- 脳神経細胞における興奮と抑制のバランス(E/Iバランス)の崩壊により発症する。



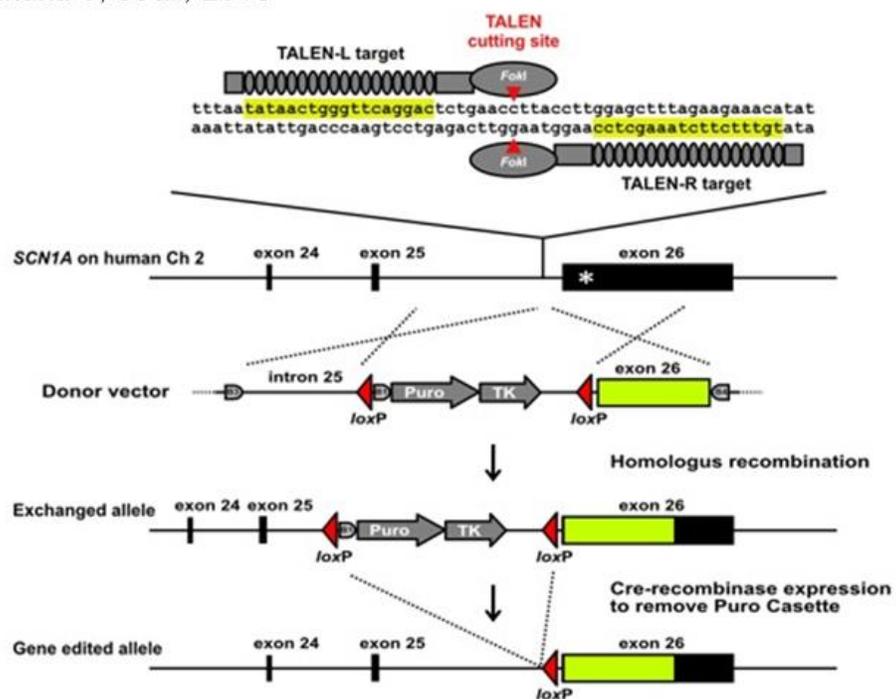
発明の背景技術②

Darvet患者由来iPS細胞とisogenicな人工健常コントロールiPS細胞の樹立

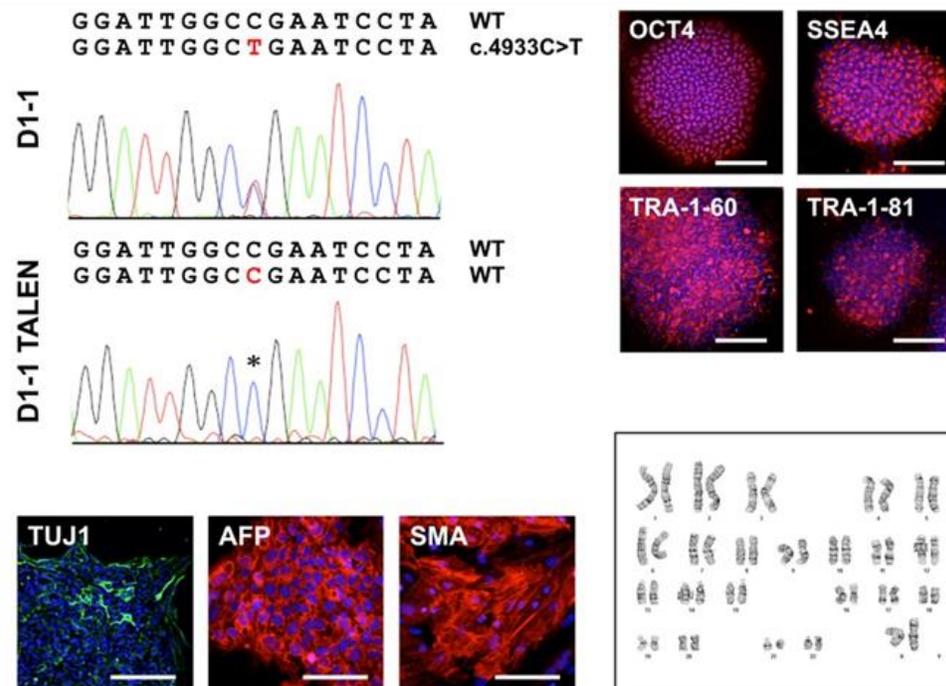
- TALEN法を用いてSCN1A遺伝子exon 26のnonsense mutation (p.R1645*, c.4933C>T)を修復。
- 未分化マーカー遺伝子(OCT4, SSEA4, TRA-1-60, TRA-1-81)の発現陽性を確認。
- 三胚葉分化マーカー遺伝子(TUJ1, AFP, SMA)の発現陽性を確認。
- 核型解析により染色体異常は認められなかった。

TALEN法を用いたSCN1A遺伝子の変異修復

Tanaka Y, *et al.*, 2018

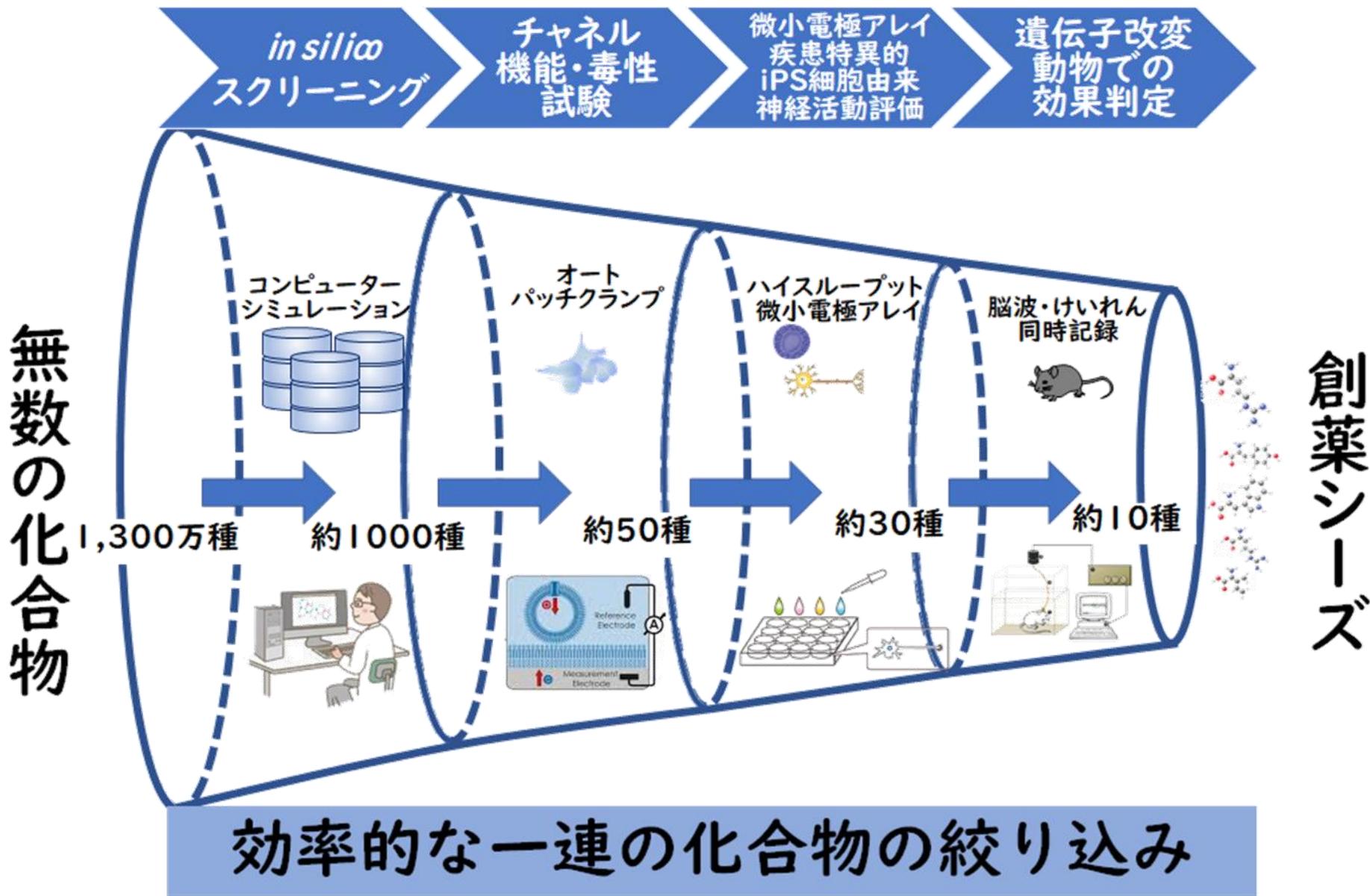


TALEN法を用いたSCN1A遺伝子の変異修復



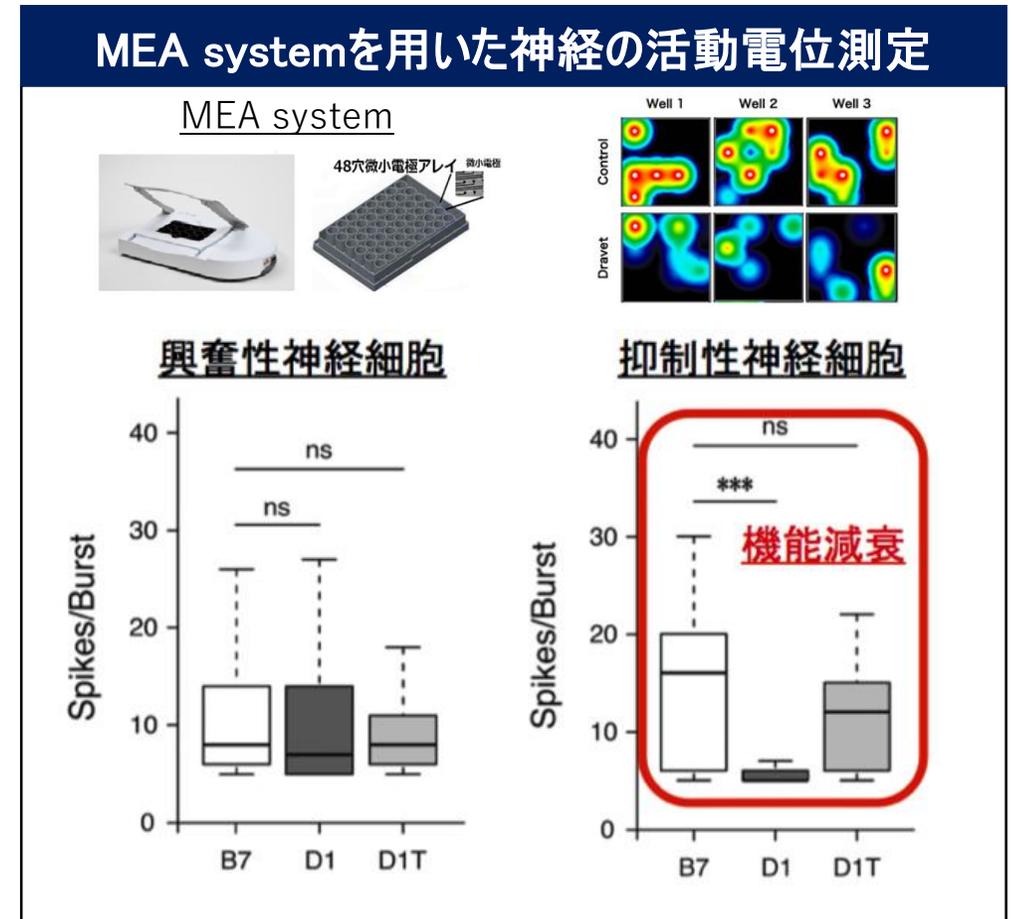
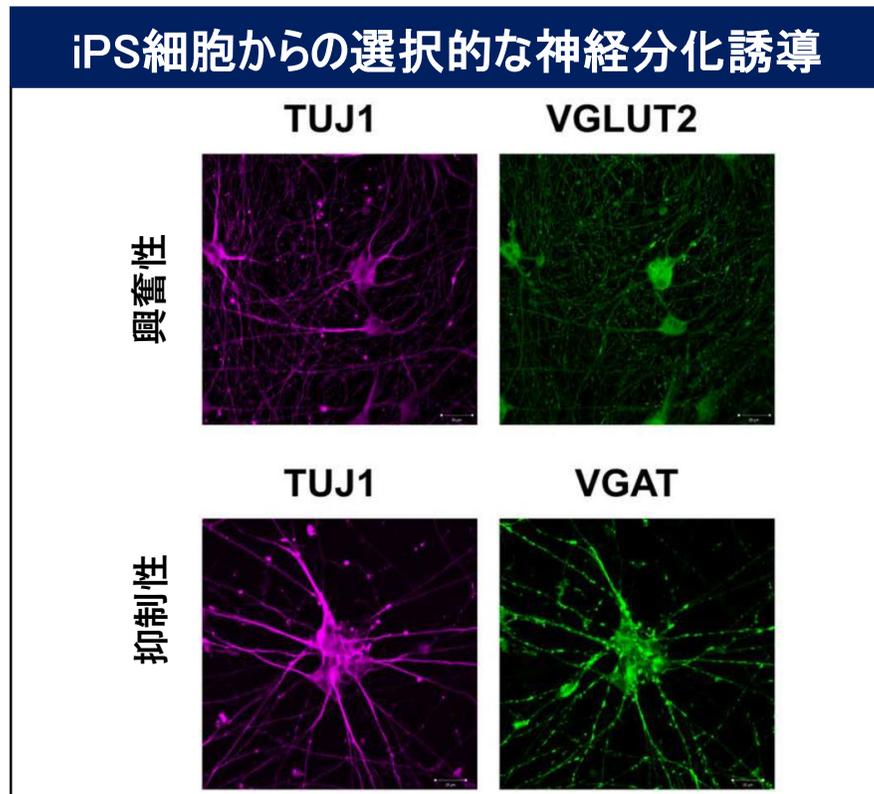
Tanaka Y, *et al.*, 2018

発明技術内容① スクリーニング戦略



発明技術内容③ マルチ微小電極アレイ(MEA)

- Dravet iPS細胞より興奮性/抑制性神経細胞への選択的な分化誘導法を確立。
(慶應義塾大学、岡野研究室との共同研究)
- MEA systemを用いた神経の活動電位測定より、ドラベ症候群患者由来の抑制性GABA作動性神経細胞における機能減衰を明らかにした。
- 病態を反映した創薬スクリーニング系を構築した。



新技術と特徴・従来技術との比較

シード化合物

- ・ ドラベ症候群の根治薬は存在しない。
- ・ 従来の抗てんかん薬（バルプロ酸、クロバザム、スチリペンツールなど：これらの治療法においては、てんかん発作を軽減させることはできるが、消失には至らない）とは違い、本シード化合物は $Na_v1.1$ の活性化が作用機序である。
- ・ $Na_v1.1$ のハプロ不全が病因であるドラベ症候群の根治薬となりうる。

薬効評価系

- ・ 病態を反映したスループット性の高い薬効評価系である。

想定される用途

シード化合物

- ・ ドラベ症候群の根治薬。
- ・ $\text{Na}_v1.1$ の機能回復を作用機序とする抗てんかん薬。

スクリーニング系

- ・ 疾患特異的iPS細胞を活用した薬効評価($\text{Na}_v1.1$ 以外)。
- ・ 本開発手法は他のイオンチャネル性の難治てんかんに応用可能である。

実用化に向けた課題

- ・ドラベ症候群モデルマウスでのPOC取得
- ・シード化合物の最適化

- ・ 化合物を遺伝子改変のドラベ症候群マウスモデルに投与して、頻回のおてんかん発作や突然死などの軽減を指標にPOCを得るための共同研究を希望する。
- ・ 化合物の最適化が必要であり、化学的修飾設計技術を持つ企業との共同研究を希望する。
- ・ 化合物の安全性評価について、企業との共同研究を希望する。
- ・ 抗てんかん薬に興味のある製薬企業とのマッチング。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称 : ナトリウムチャネル結合剤及び
医薬組成物
- ・ 出願番号 : 特願2020-092485
- ・ 出願人 : 学校法人福岡大学
- ・ 発明者 : 廣瀬 伸一、田中 泰圭、柴田 磨己

- ・ 2021年 3月 - ベンチャー企業
株式会社iONtargetの設立

お問い合わせ先

福岡大学
研究推進部 産学官連携センター

TEL 092 - 871 - 6631

FAX 092 - 866 - 2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp