

令和3年7月27日
JST新技術説明会

シヌクレイノパチーを予防可能な新規中分子治療薬の開発

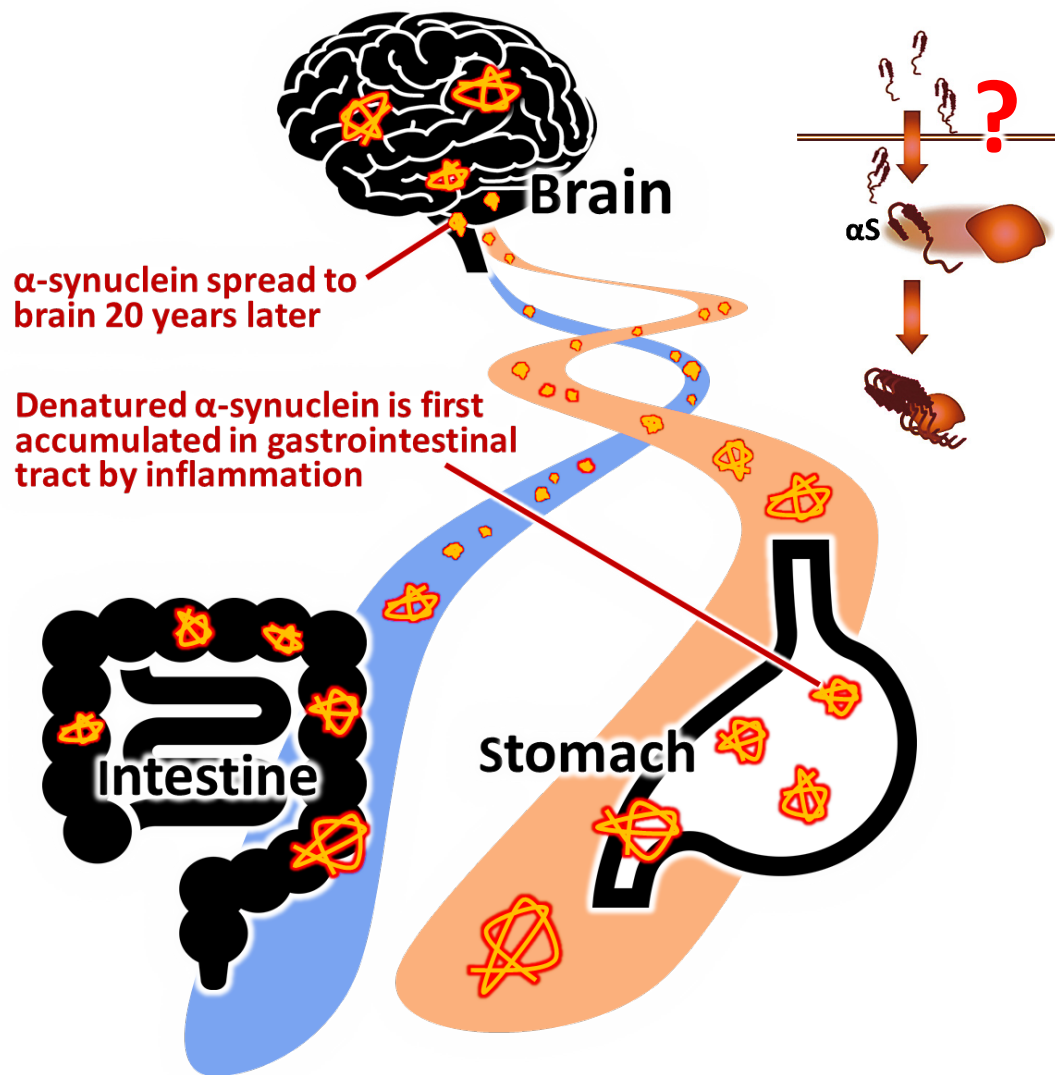
東北大学 大学院薬学研究科
先進脳創薬講座

特任准教授 川畑 伊知郎
名誉教授 福永 浩司

新技術の概要

- 本新技術は、シヌクレイノパチーの予防又は治療に使用されるペプチド、抗体、ペプチド又は抗体を含有するシヌクレイノパチーの予防又は治療のための予防又は治療剤、並びに、ペプチド又は抗体を含有するシヌクレイノパチーの予防又は治療のための医薬組成物を提供するものである。
- 本発明者らは、 α シヌクレインとFABP3とによる複合体形成に着目し、 α シヌクレインのC末端領域に由来するペプチドを用いると、 α シヌクレインの神経およびグリア細胞内への取り込み及び／又は神経およびグリア細胞間の α シヌクレイン伝播を抑制可能であることを見出し、本新技術を完成するに至った。

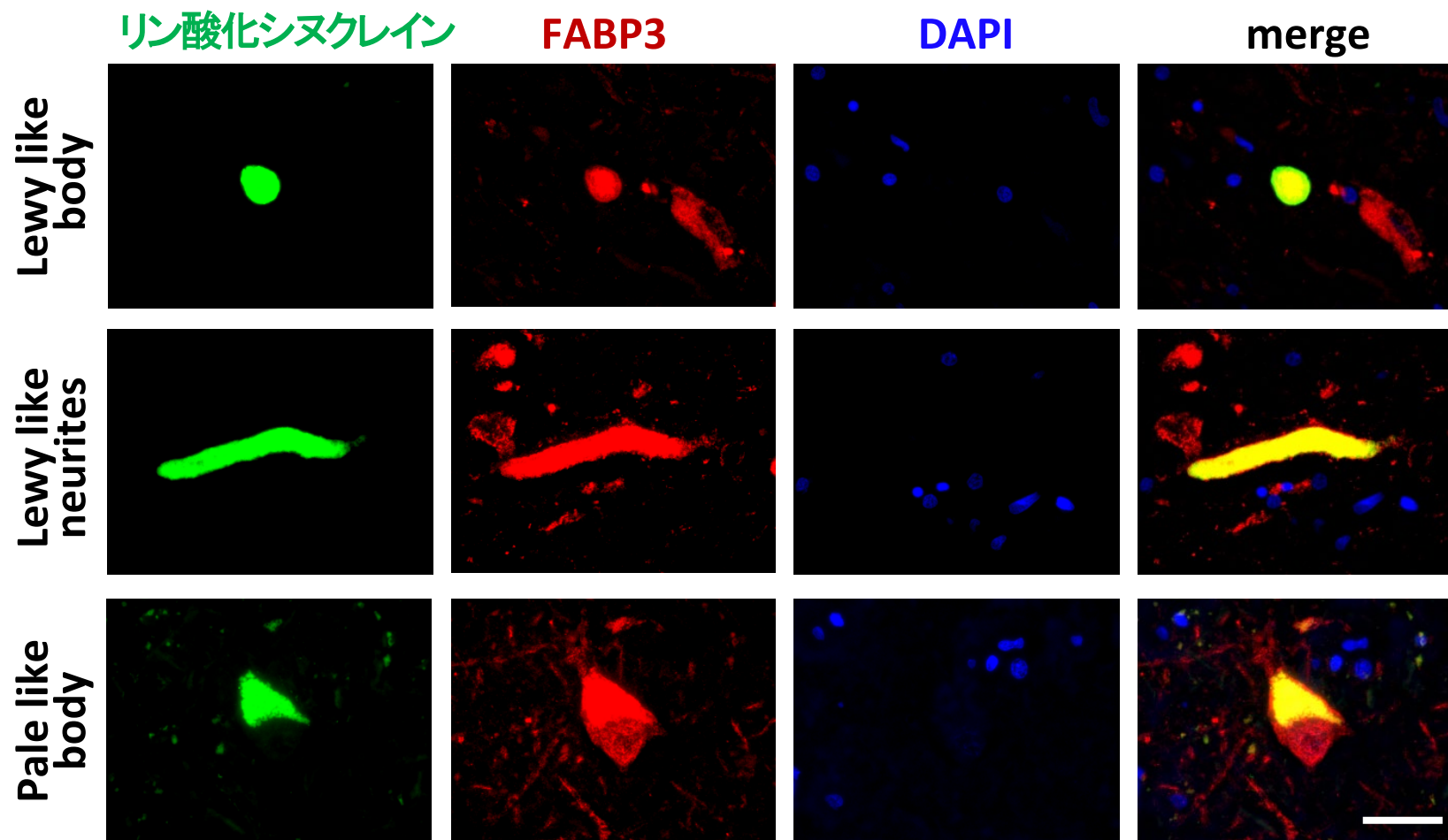
開発の背景



- 2025年には我が国の認知症の患者数は700万人になり、そのうち350万人がアルツハイマー病 (AD)、100万人がレビー小体病 (パーキンソン病、多系統萎縮症を含む) である。
- 特に、レビー小体型認知症は患者のQOLが悪く、根本的治療法がない。
- パーキンソン病やレビー小体型認知症の発症メカニズムにおいて、近年 α シヌクレインの伝播と神経変性の関連性が着目されている

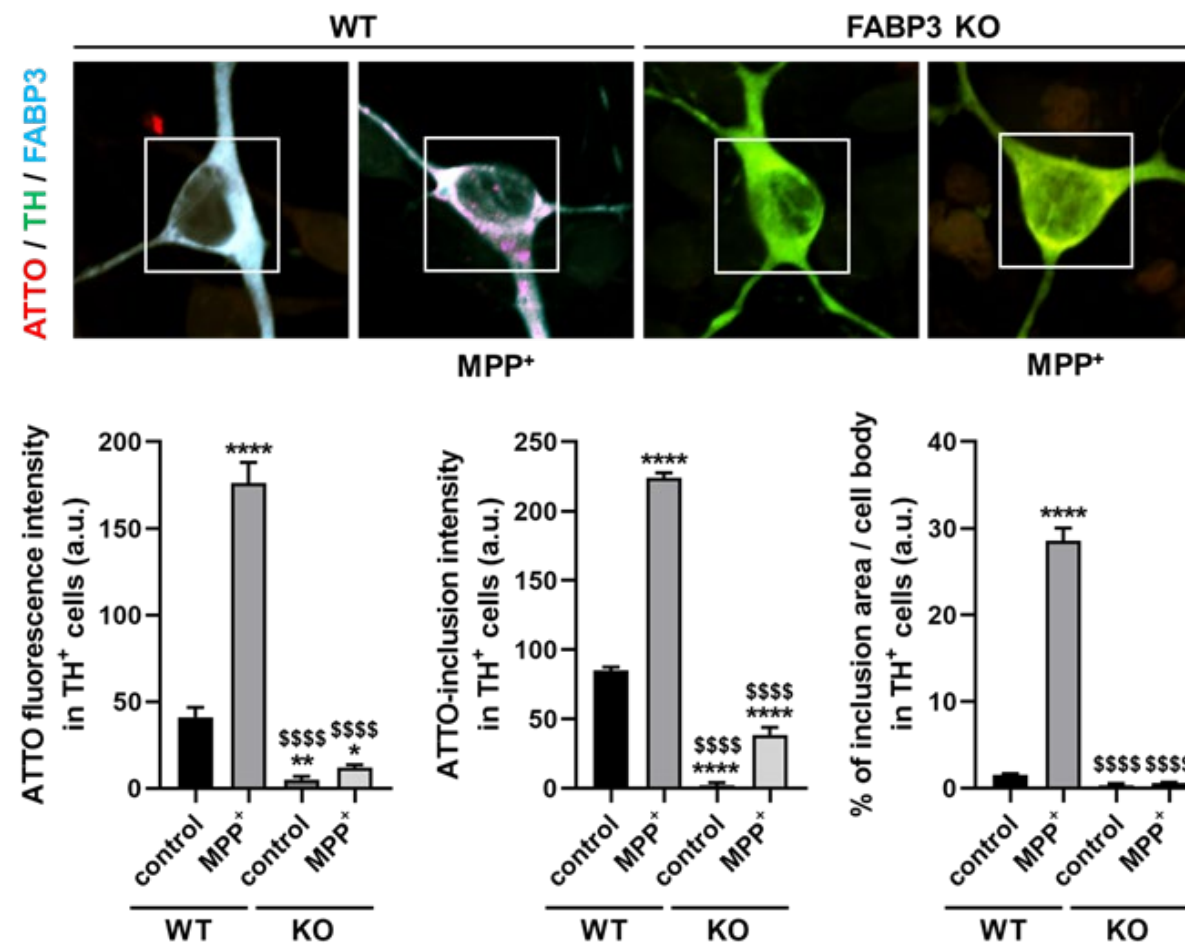
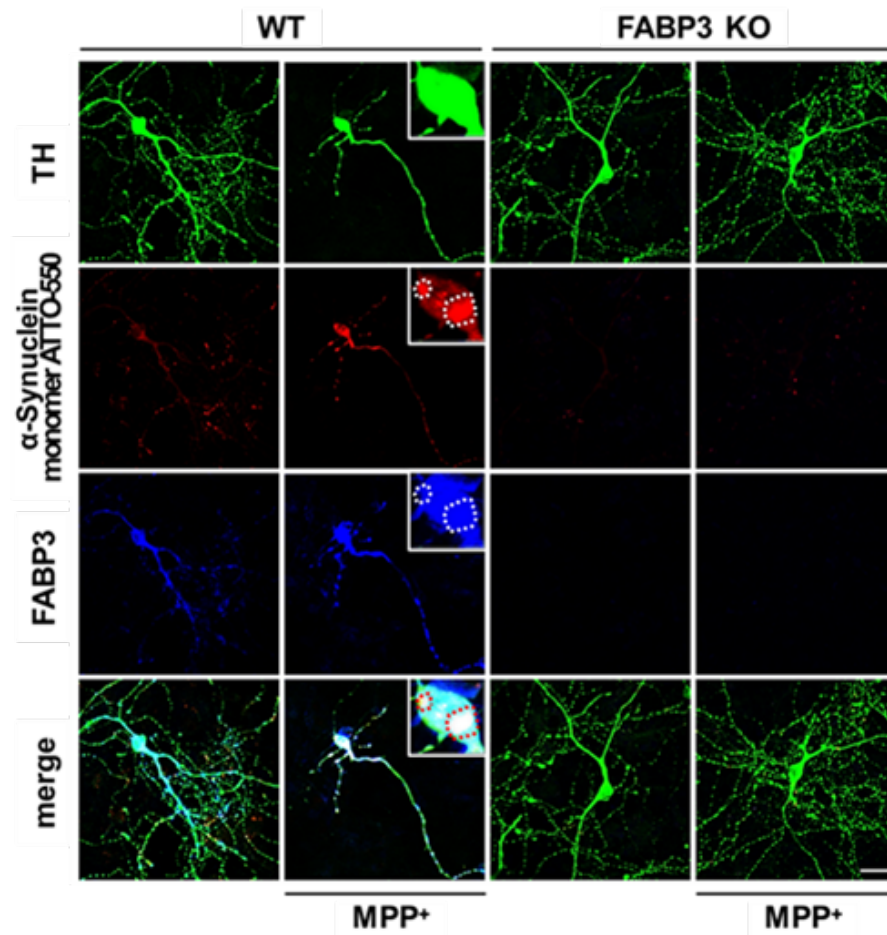
→ α シヌクレインの伝播機構の解明と細胞内取込みの予防が重要

パーキンソン病患者の中脳黒質におけるリン酸化シヌクレインとFABP3の局在



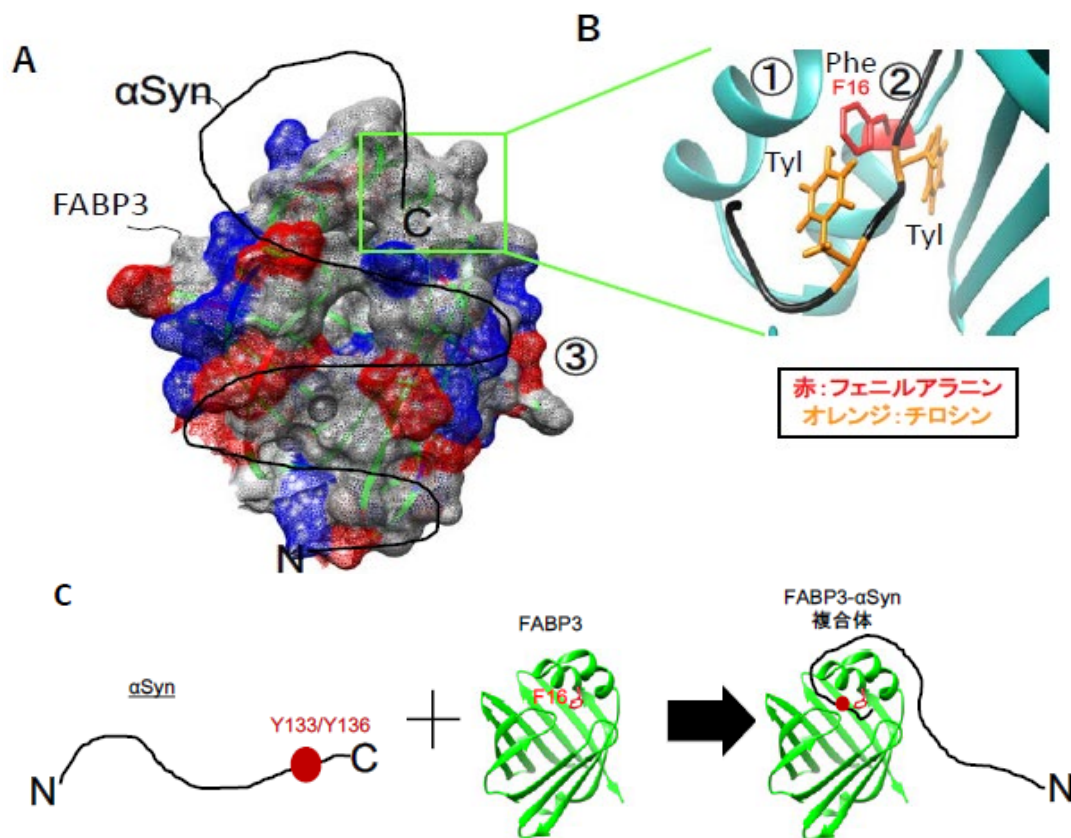
Data provided by Dr. Atsushi Takeda

FABP3はドパミン神経によるシヌクレインの細胞内取り込みに必須

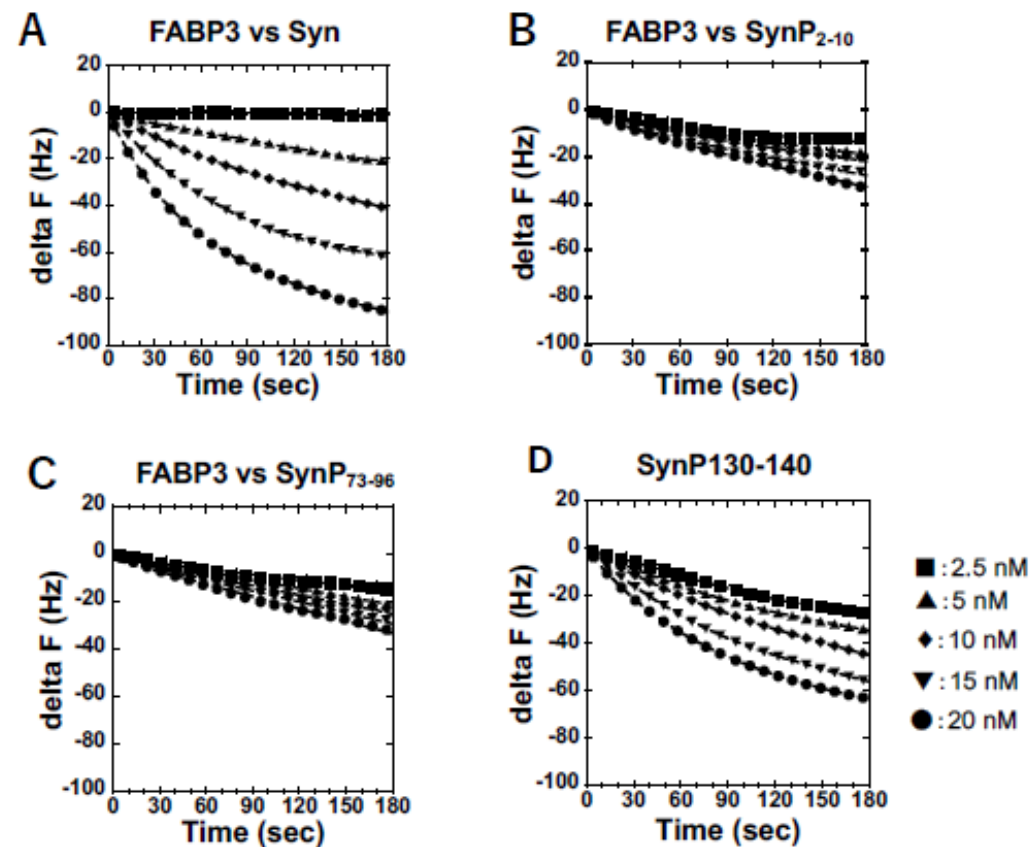


αシヌクレインはFABP3と結合する

αシヌクレインとFABP3との結合様式の模式図
 αシヌクレインの133番目と136番目のチロシン残基が重要



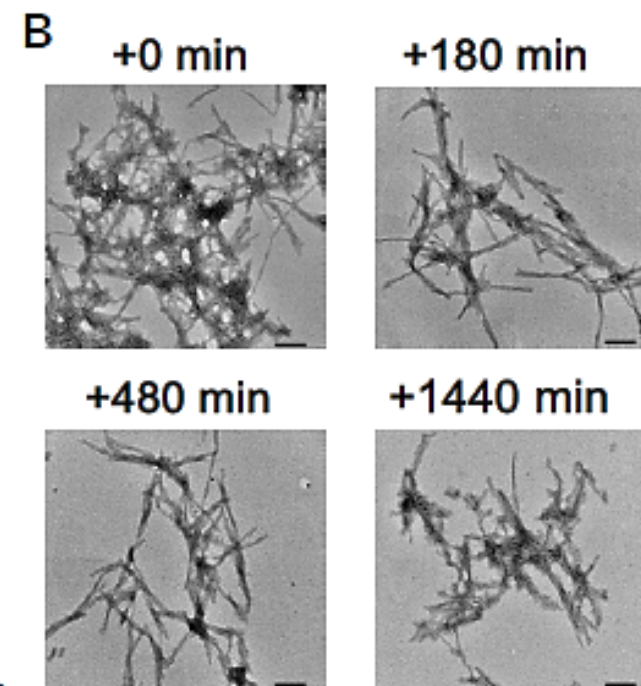
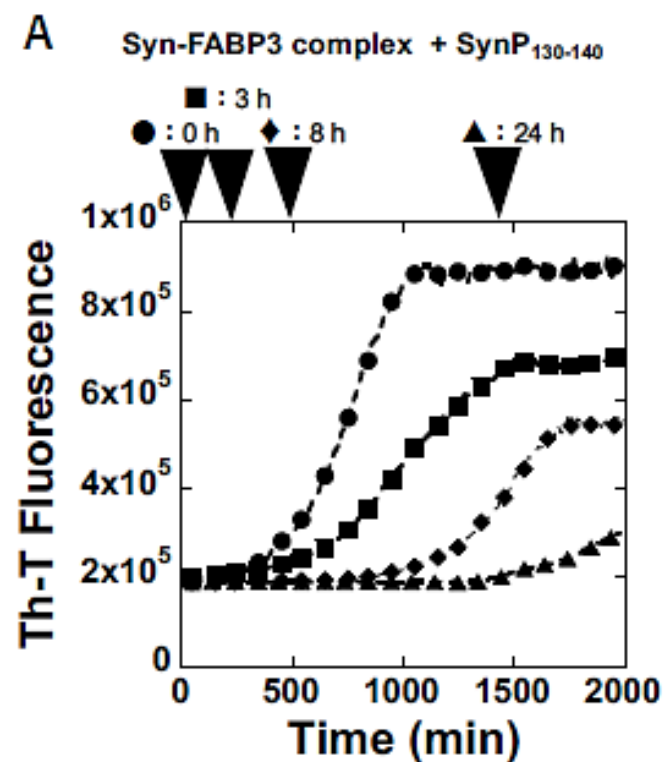
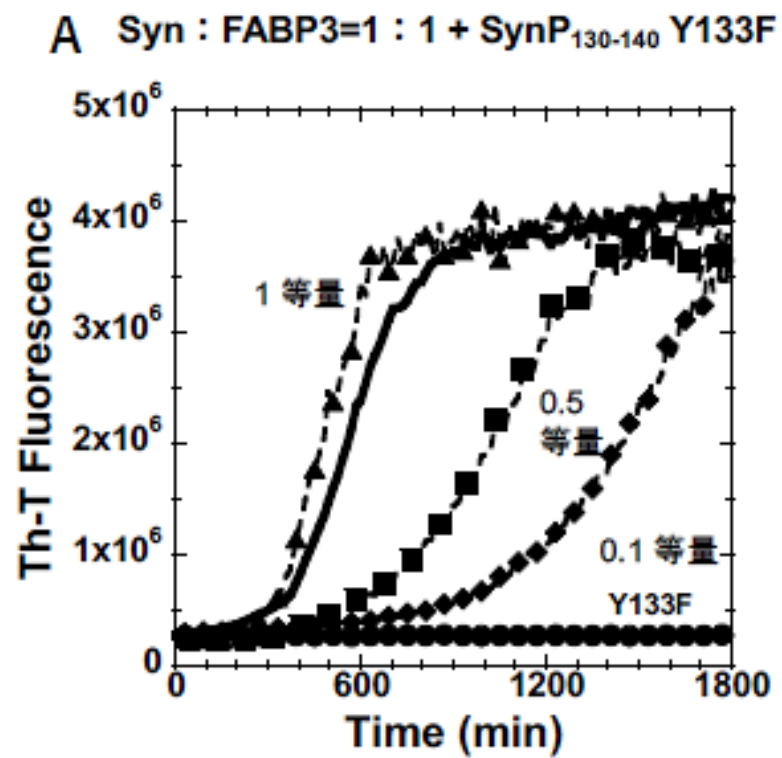
FABP3と各種変異型αシヌクレインの結合解析
 野生型または130-140ペプチドの結合が顕著



α シヌクレインC末は α シヌクレイン-FABP3結合に拮抗する

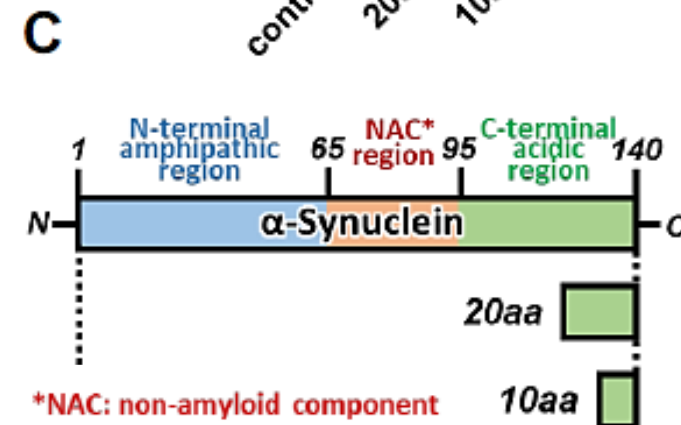
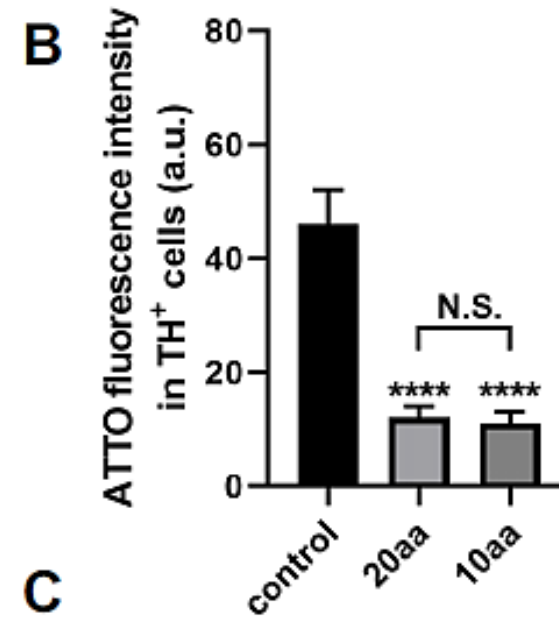
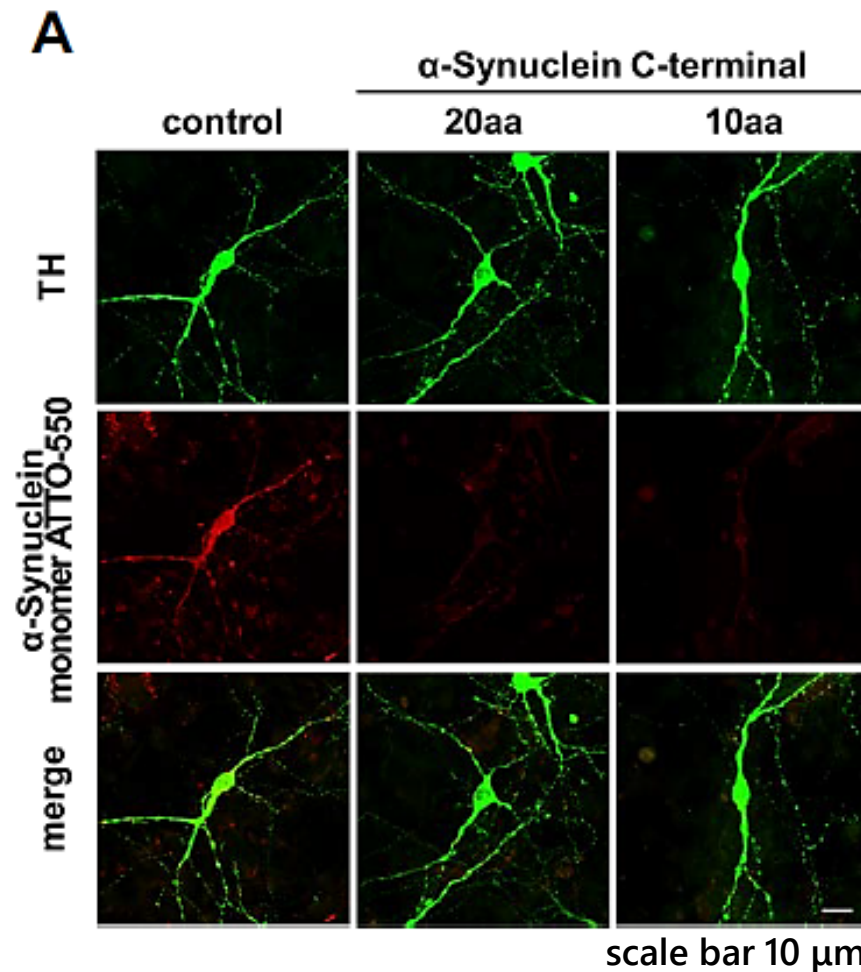
α シヌクレインC末ペプチドによる
シヌクレイン・FABP3結合拮抗作用

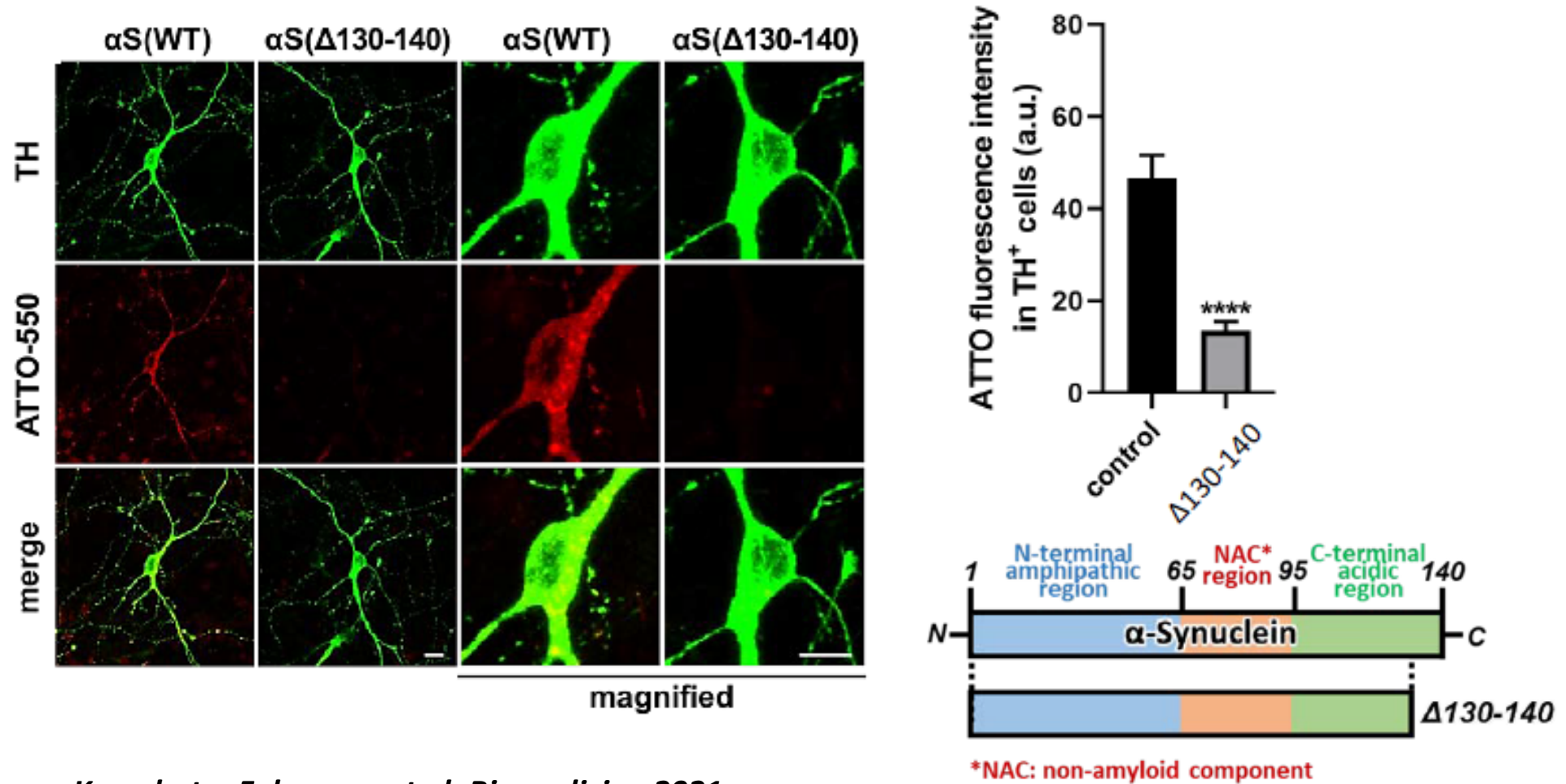
α シヌクレインC末ペプチドによるシヌクレイン・FABP3の
時間依存的拮抗作用と電子顕微鏡画像 →凝集抑制効果



αシヌクレインC末ペプチドは神経細胞のシヌクレイン取込みを抑制する

ドパミン神経におけるαシヌクレインC末ペプチド処置によるαシヌクレインの取込み阻害効果



C末欠損 α シヌクレインは神経細胞に取り込まれないドパミン神経におけるC末欠損 α シヌクレインの取込み消失

Kawahata, Fukunaga et al. Biomedicine 2021

従来技術とその問題点

パーキンソン病の治療薬開発

- 中脳ドパミン神経の変性脱落によるドパミン量低下と α シヌクレインの凝集体形成(レビー小体)が病理学的特徴
 - L-DOPAによるドパミンの補填療法が広く普及
 - α シヌクレインの細胞内凝集阻害剤の臨床開発が進行中

課題点

- 脳内ドパミン量の安定維持が難しく日内変動やon-off現象が起こる
- 原因タンパク質 α シヌクレインそのものの伝播を防ぐことができない

従来技術とその問題点

レビー小体型認知症の治療薬開発

- 大脳皮質や脳幹をはじめとする脳内の広い範囲における α シヌクレインの凝集体形成(レビー小体)が病理学的特徴
 - コリンエステラーゼ阻害薬(リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル)による対象療法が広く普及
 - NMDA受容体拮抗剤(メマンチン)による神経細胞傷害の低減が可能

課題点

- 対症療法であり根本的に治療することができない
- 原因タンパク質 α シヌクレインそのものの伝播を防ぐことができない

新技術の特徴・従来技術との比較

既存薬とは異なり疾患原因物質の伝播そのものを阻止可能な根本予防薬

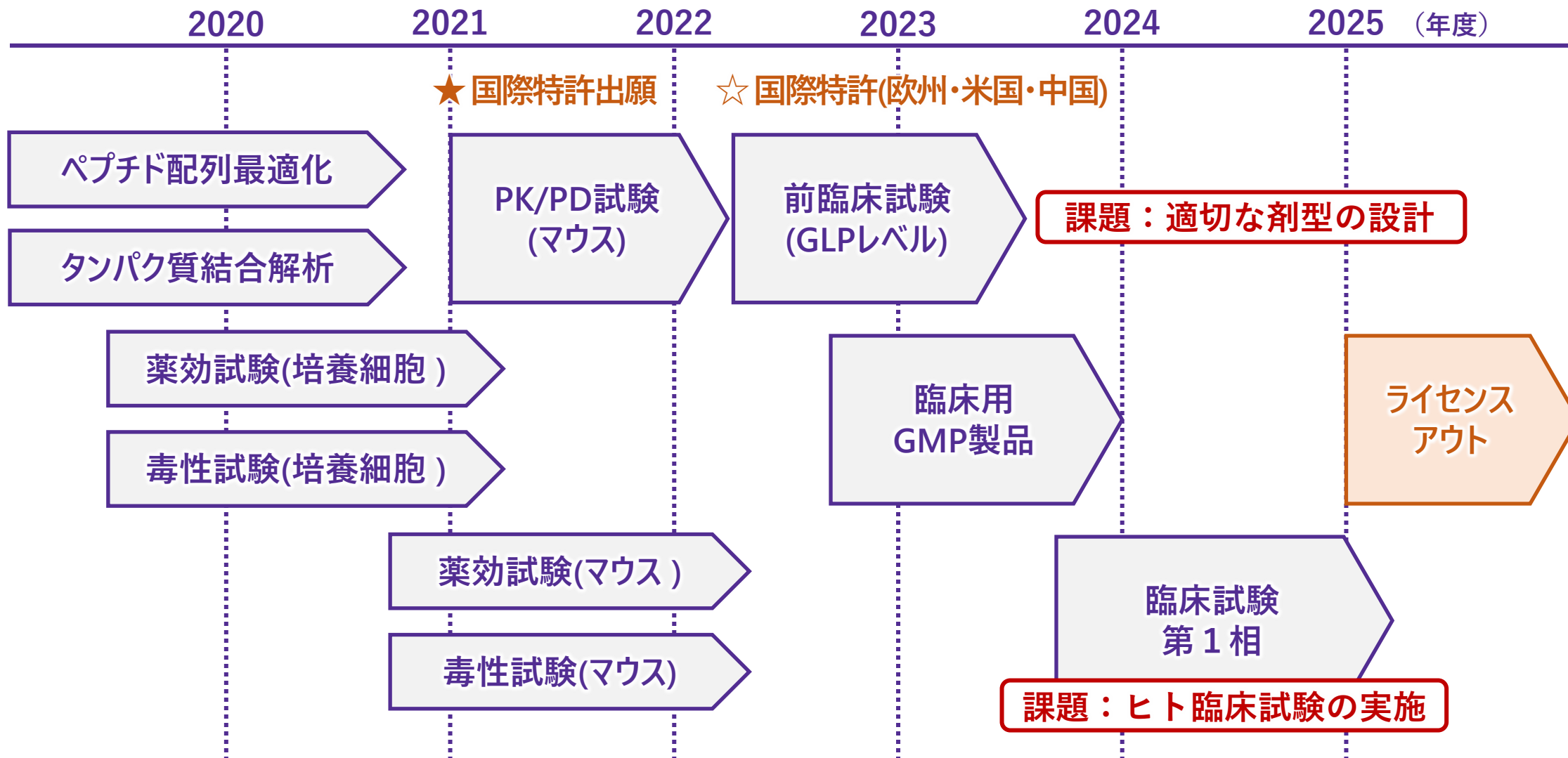
	価格	機能性	品質	ユーザビリティ	新規性
本特許発明ペプチド	○	◎	○	○	◎
現行の商品	存在せず	存在せず	存在せず	存在せず	存在せず
治療薬候補化合物 1 (SAK)	○	○	○	○	○
治療薬候補化合物 2 (Ligand1)	○	○	○	○	○

想定される用途

- 注射剤、経口剤、経鼻剤等のいずれでもよく、好ましくは、注射剤（静脈内、皮下、皮内、脊髄腔内等）が採用可能
- 投与対象は、哺乳動物であり、好ましくはマウス、ラット、ハムスター、フェレット、イヌ、ネコ、サル又はヒトであり、より好ましくはヒトである
- 賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、pH調整剤、緩衝剤、ミセル剤等の薬学的担体を配合可能
- ペプチドの1日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人（体重50kg）1日あたり0.1ng~1000mg、好ましくは10ng~10mgを1日1回又は2~3回程度に分けて、1週間単位、隔週単位、4週間（1月）単位、又は隔月単位で投与するのが好ましい

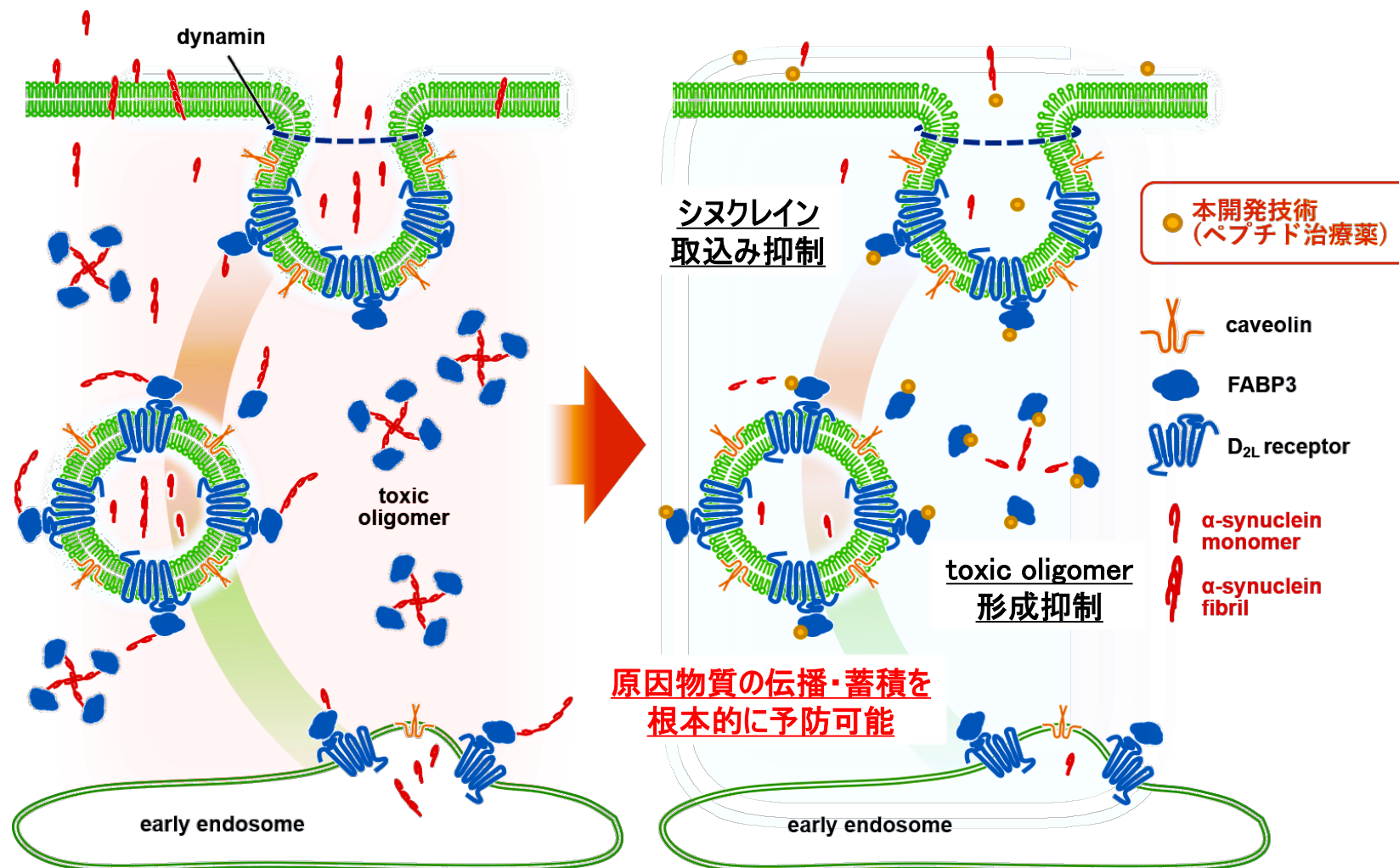


開発計画と実用化に向けた課題



企業への期待

- ペプチド最適化と合成(GMPレベル)
- 最適な剤型選択と製品化(脳移行性)



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 :

「シヌクレイノパチーを予防又は治療するために使用されるペプチド」

- 出願番号 : 特願2021-112822
(基礎出願番号: 特願2020-127958)

- PCT出願番号: PCT/JP2021/25577

- 出願人 : 国立大学法人東北大学、国立大学法人鳥取大学

- 発明者 : 福永 浩司、川畑 伊知郎、河田 康志、溝端 知宏、福井 直也

産学連携の経歴

- 2010年- 株式会社白鳥製薬と共同研究実施
- 2010年- 協和発酵キリン株式会社と共同研究実施
- 2019年-2020年 JST-SCORE事業に採択
- 2021年1月- 白鳥製薬との共同研究講座を設置(薬学研究科)
- 2021年- 大学発ベンチャー 株式会社BRIファーマ設立
(代表取締役社長 福永 浩司)

問い合わせ先



東北大学

産学連携機構 総合連携推進部

Website <https://www.rpip.tohoku.ac.jp/jp/>

TEL 022-795-5274

FAX 022-795-5286

E-mail souren@grp.tohoku.ac.jp