

新概念のてんかん創薬でアンメットメディカルニーズに挑む

ケトン食療法に基づく難治性てんかん治療薬の開発

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系) 生体物理化学教室 准教授 井上 剛

[研究概要]

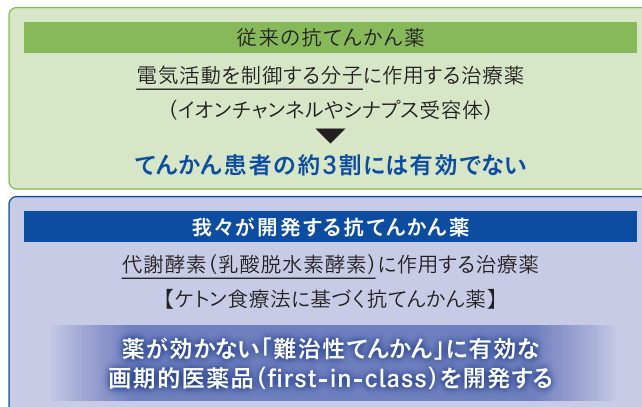
てんかんは、全人口の約1%が罹患する神経疾患であり、その治療には抗てんかん薬が用いられます。てんかん発作は脳電気活動の過剰興奮で生じるため、その治療薬は過剰な電気活動を抑えるようにデザインされてきました。具体的には、イオンチャンネルやシナプスに作用する薬です。しかしながら、てんかん患者の約3割には、これらの治療薬が有効ではありません。この難治性てんかん患者に有効な、新たな作用機序を持つ治療薬が必要とされています。

一方で、この難治性てんかん患者に、「ケトン食療法」と呼ばれる“食事療法”が有効であることが知られています。ケトン食とは、極端な高脂質・低炭水化物からなる食事であり、これを摂取し続けることで抗てんかん作用が得られます。この食事療法は約100年前に開発されましたが、その作用機序は未だ明らかでなく、ケトン食療法に基づく治療薬もありません。ケトン食療法では厳しい食事制限が課されるため、それに代わる治療薬の誕生が待ち望まれている状況です。

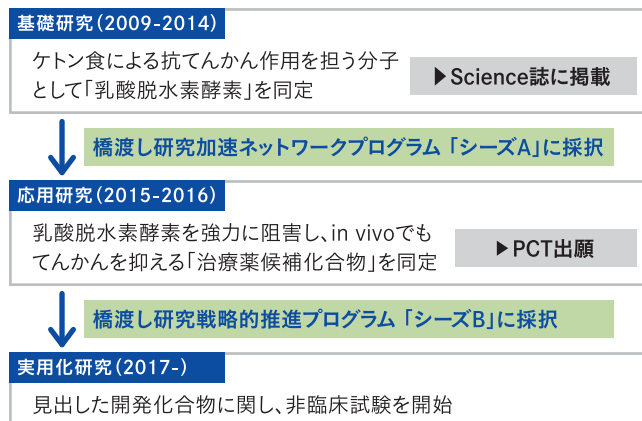
我々はこれまで、なぜケトン食がてんかん発作を抑えるのか、その作用メカニズムを研究してきました。その結果、ケトン食による抗てんかん作用を担う代謝酵素として「乳酸脱水素酵素」を見出し、Science誌に報告しました(Science 347, 1362-7, 2015)。さらに、抗てんかん薬スチリベントールに乳酸脱水素酵素の阻害作用があることを見出すだけでなく、その化学構造を改変することで強力な乳酸脱水素酵素阻害剤も発見し、特許を出願しました(PCT/JP2016/053764)。イオンチャンネル等を標的としてきた従来創薬とは異なり、代謝酵素を標的とする新概念のてんかん創薬として、世界的に注目されています。

本研究開発では、特許出願した化合物の中から、乳酸脱水素酵素を強力に阻害し、in vivoでも抗てんかん作用を示す化合物を、てんかん治療薬として開発します。3年間で必要な非臨床試験を実施して治験届を提出し、臨床試験へのステップアップを目指します。本研究で開発する「ケトン食療法に基づく抗てんかん薬」は、有効な治療薬がない難治性てんかん患者にも効く画期的医薬品(first-in-class)になると期待されます。

開発のコンセプト



研究開発の経緯



開発ロードマップ

実施項目	2017	2018	2019	2020
非臨床試験	開発化合物製造	完了		
	作用機序試験	完了		
	薬効評価試験		完了	
	薬物動態試験		完了	
	製剤化試験		完了	
	安全性試験		完了	
IRB審査委員会				★
治験届提出				★
第1相臨床試験				開始

先天性骨系統疾患の根治治療にむけて

先天性骨系統疾患に対する 高純度間葉系幹細胞を用いた骨再生技術開発

島根大学 医学部 小児科 教授 竹谷 健

【研究概要】

RECを用いた「先天性骨系統疾患に対する根治療法の確立」を目指すため、再生医療用RECの製造・管理・保管基盤の構築、動物実験による有効性試験及び安全試験を行います。RECの非臨床POCの取得を行うとともに、治験プロトコルを作成して、本プロジェクト終了後に医師主導治験届の提出まで推進いたします。

成果としては、「先天性骨系統疾患に対する根治療法」「同種細胞移植の新規治療法の確立」「他の疾患(GVHD、脳梗塞、肝硬変他)への治療薬としての応用」という事をトリガーに、患者QOL・ADLの改善、医療費・福祉費の低減が期待されます。

本研究の骨子

1 REC製造・管理・保管基盤の構築

- (1) 臨床用REC分離工程の最適化
- (2) 品質評価基準の策定
- (3) 拡大培養技術の最適化
- (4) 細胞保存安定性確認

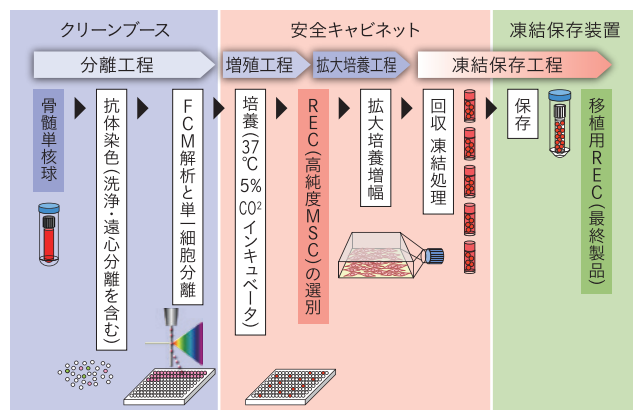
2 動物実験

- (1) 効果を裏付ける試験
- (2) 安全性薬理試験
- (3) 薬物動態試験
- (4) 毒性試験
- (5) がん原性試験

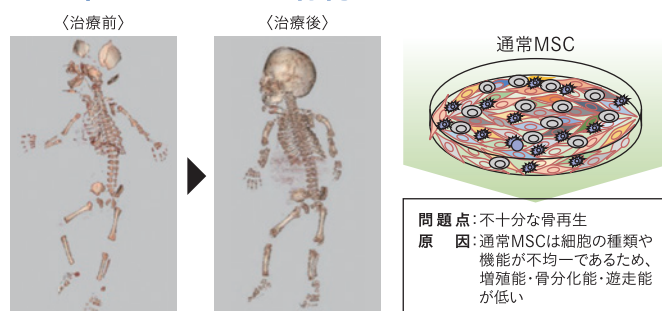
3

医師主導治験プロトコルの作成

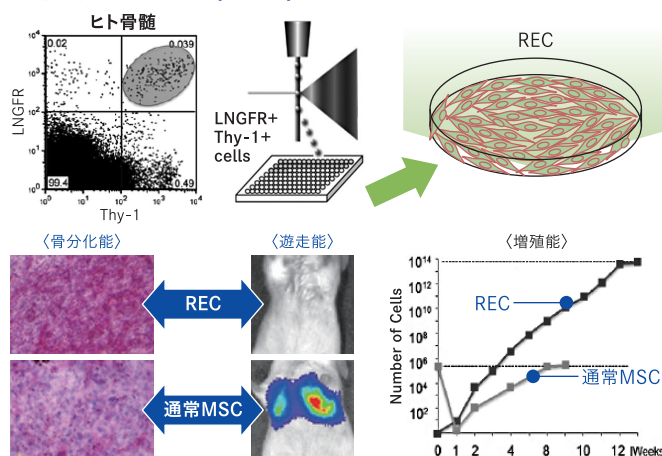
開発オペレーション概要



■ 通常のMSCによる骨再生



■ 高純度MSC (REC)



■ 開発ロードマップ

目標: REC製造体制を構築し、RECの安全性と効果を実証すると同時に、治験に向けて非臨床POCを取得する

研究開発項目・マイルストーン	第1年度 (2017年度)				第2年度 (2018年度)				第3年度 (2019年度)			
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
(1) REC製造・管理・保管基盤の構築 [担当者氏名: 竹谷 健、松崎 有未、渡部 正利喜]												
① REC分離システムの構築	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
② 品質評価基準の策定	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
③ 拡大培養技術の開発	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
④ 細胞保管	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
(2) 動物実験 [担当者氏名: 竹谷 健、松崎 有未、渡部 正利喜]												
① 効果を裏付ける試験	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
② 安全性薬理試験	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
③ 薬物動態試験	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
④ 毒性試験	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
⑤ がん原性試験	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
(3) 医師主導治験プロトコルの作成 [担当者氏名: 竹谷 健、鈴木 淳司、松崎 有未、渡部 正利喜]												
① プロトコルの作成	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			
② PMDAの薬事相談	[Progress bar]				[Progress bar]				[Progress bar]			

IgA腎症の新たなる診断法を

尿中糖鎖プロファイリングによる診断法の開発

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授 和田 淳

【研究概要】

慢性腎臓病(CKD)の患者数は、1,330万人に達し我が国の成人の8人に1人はCKDであり国民病です。2014年の新規透析導入患者36,377人のうち糖尿病腎症15,809人(43.5%)は横ばいで推移しています。第2位の慢性糸球体腎炎6,466人(17.8%)は漸減傾向が続いているが未だに重要な疾患です。

IgA腎症は慢性糸球体腎炎でも最も症例数が多い疾患ですが、その診断には腎生検が用いられます。しかしながら尿所見が軽微であったり一過性であることが多く腎生検に至らなかったり、また腎生検自体が患者への負担が大きく確定診断の障壁となっています。

グライコテクニカとの共同研究で45種類のレクチンを用いた尿レクチンアレイ解析法の開発に成功しました。さらにIgA腎症の診断薬を開発する目的で、IgA腎症を鑑別するために必要な尿レクチンの選定および診断アルゴリズムの構成と診断閾の特定を行ないます(後ろ向きExtant試験)。さらに14施設で腎生検を施行された症例に対して前向きに尿レクチンアレイを施行し、後ろ向き研究で構成した診断アルゴリズムの診断精度の評価とアルゴリズムの最終化を行ない、本検査法の体外診断薬としての有用性を検証します(前向きExtant試験)。この腎生検によらない診断法の開発により、早期の治療や腎生検が必要な患者のスクリーニングが可能となり、透析導入症例の大幅な減少が期待されます。

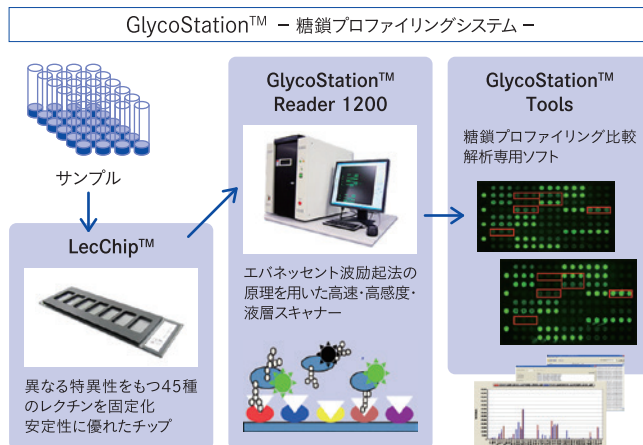
本研究の骨子

1 後ろ向きExtant試験
岡山大学病院の腎生検症例を用いて尿レクチンの選定および診断アルゴリズムの構成と診断閾の特定を行ないます。

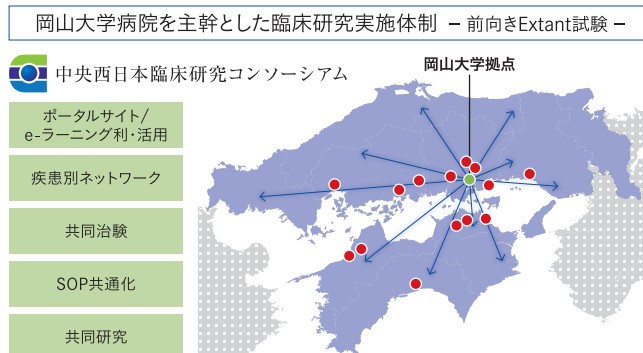
2 前向きExtant試験
14施設で腎生検症例に対して前向きに尿レクチンアレイを施行し、診断アルゴリズムの診断精度の評価とアルゴリズムの最終化を行います。

3 グライコテクニカと共同で診断薬として2020年申請、2021年承認を目指します。

■レクチンアレイの方法



■臨床研究実施体制



中央西日本臨床研究コンソーシアムを利用した施設選定、倫理委員会の一括審査など手続きの省力化、データベース作成(バーチャルスライドを用いた病理組織データも含む)、プロトコル・コアとなるデータ解析・臨床試験成績報告書(CSR)作成などを支援する。

■開発ロードマップ

Extant試験の概要

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
尿レクチンアレイ条件設定(グライコテクニカ)	▶					
後ろ向きExtant試験(400症例)		▶				
PDMA対面助言		★				
前向きExtant試験(400症例)			▶			
尿レクチンアレイ申請(グライコテクニカ)					★	
承認						★

1. 診断に用いるレクチンの選択・絞り込み
2. 診断アルゴリズムの構築診断閾の特定
3. 感度・特異度評価