

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]

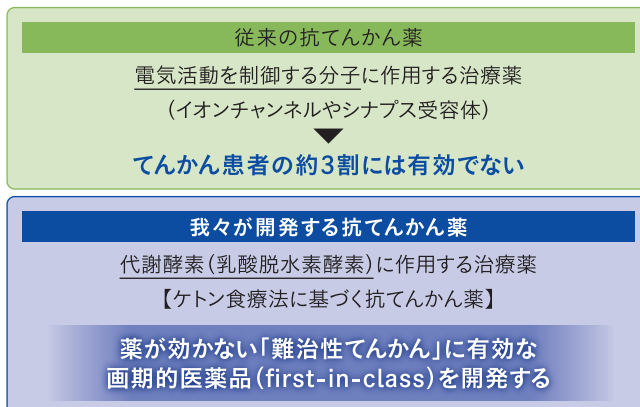
てんかんは、全人口の約1%が罹患する神経疾患であり、その治療には抗てんかん薬が用いられます。てんかん発作は脳電気活動の過剰興奮で生じるため、その治療薬は過剰な電気活動を抑えるようにデザインされてきました。具体的には、イオンチャンネルやシナプスに作用する薬です。しかしながら、てんかん患者の約3割には、これらの治療薬が有効ではありません。この難治性てんかん患者に有効な、新たな作用機序を持つ治療薬が必要とされています。

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。

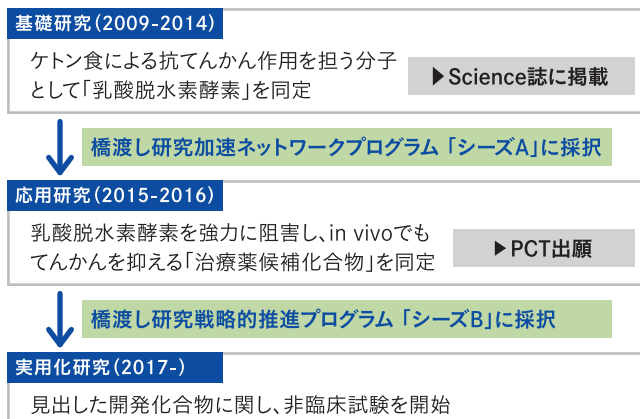
我々はこれまで、なぜケトン食がてんかん発作を抑えるのか、その作用メカニズムを研究してきました。その結果、ケトン食による抗てんかん作用を担う代謝酵素として「乳酸脱水素酵素」を見出し、Science誌に報告しました(Science 347, 1362-7, 2015)。さらに、抗てんかん薬スチリベンツールに乳酸脱水素酵素の阻害作用があることを見出すだけでなく、その化学構造を改変することで強力な乳酸脱水素酵素阻害剤も発見し、特許を出願しました(PCT/JP2016/053764)。イオンチャンネル等を標的としてきた従来創薬とは異なり、代謝酵素を標的とする新概念のてんかん創薬として、世界的に注目されて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

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

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。

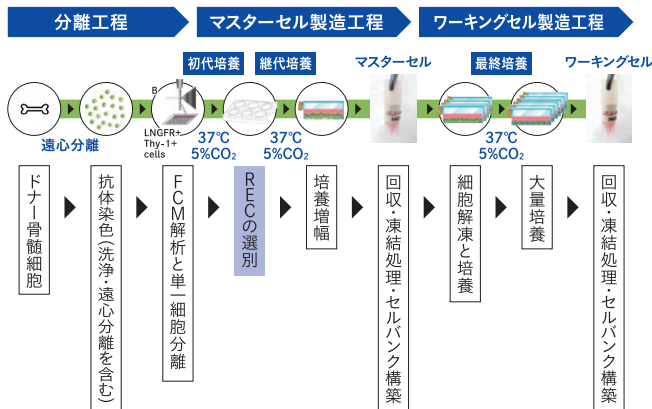
本研究の骨子

- 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 (4) 毒性試験
 (2) 安全性薬理試験 (5) がん原性試験
 (3) 薬物動態試験
- 3 医師主導治験プロトコルの作成**

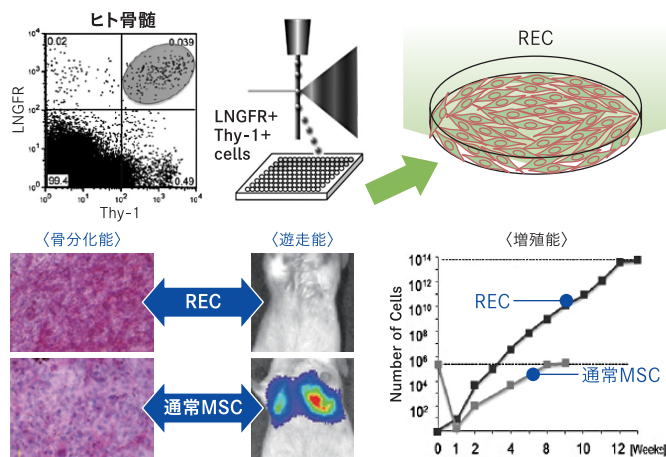
開発オペレーション概要



■ 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完了しました(後ろ向きExtant試験)。さらに15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。

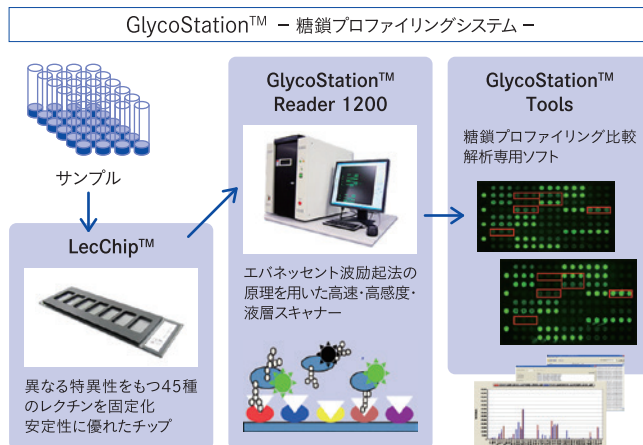
本研究の骨子

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完了しました。

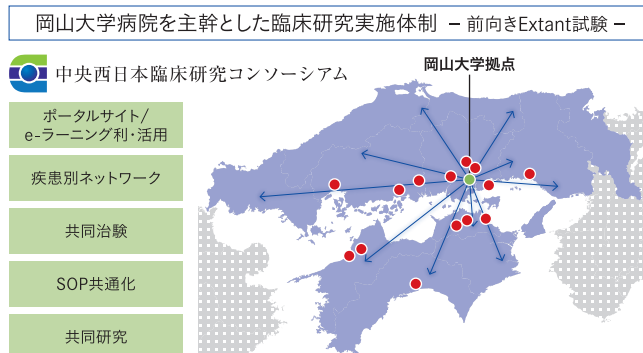
2 前向きExtant試験
15施設で腎生検症例に対して前向きに尿レクチンアレイを施行し、診断アルゴリズムの診断精度の評価とアルゴリズムの最終化を行います。

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

次世代を拓く新規悪性脳腫瘍遺伝子治療薬 再発悪性神経膠腫患者を対象とした Ad-SGE-REICによる臨床第I/IIa相試験

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学 教授 伊達 勲

【研究概要】

悪性神経膠腫は治療が極めて困難な腫瘍で、多くの研究者が新しい治療法の研究を続けています。しかし、未だ新しい治療法がなく、現状、臨床医はただ手を拱いて患者の最期を看取る以外の手立てを持ち合わせていません。このような背景から新たな悪性神経膠腫治療薬の開発は喫緊の課題と言えます。特に再発時には、脳の耐容線量のため有効線量の追加照射の困難な場合が多く、再発悪性神経膠腫に対する安全で有効な新たな治療法の開発が急務となっています。

一方、岡山大学では、様々ながん細胞で発現が低下しているがん抑制遺伝子Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 (REIC)について研究を続けてきており、REICをアデノウイルスに組み込んだ「新規がん抑制遺伝子REIC発現アデノウイルス(Ad-REIC)の前立腺がんに対する臨床I/IIa相試験」をすでに完了して有効性と安全性が確認されています。

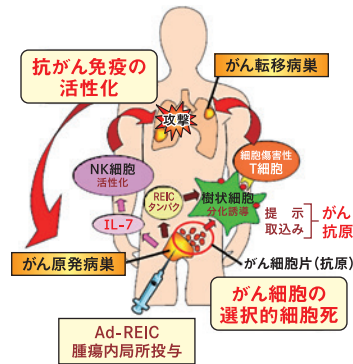
さらに、第一世代Ad-REICのCMVプロモーターの下流に、REIC/Dkk-3遺伝子およびウシ成長ホルモンpoly A付加配列を含むDNA構築物を挿入し、さらにその下流にhTERTエンハンサー、SV40エンハンサー、CMVエンハンサーを連結させることでREIC遺伝子を高効率に発現する第二世代Ad-SGE-REICを開発し、現在は、このAd-SGE-REICを用いた臨床試験が、限局性前立腺がん、悪性胸膜中皮腫、肝がん患者を対象として行われています。

第二世代のAd-SGE-REICは、悪性脳腫瘍に対しても第一世代のAd-REICに比べてREICの発現効率が高く強い抗腫瘍効果を示し、非臨床POCは取得できています。また、実際の臨床投与方法に即した正常ラットの脳実質内投与による安全性評価、PMDAとの事前面談もすでに終了しています。そこで、2019年4月までに医師主導治験届を提出して医師主導第I/IIa相試験を開始して、Ad-SGE-REICを再発悪性神経膠腫患者の腫瘍内に直接投与した時の安全性を評価するとともに、用量制限毒性(DLT)に基づく最大耐用量(MTD)を決定したいと考えています。

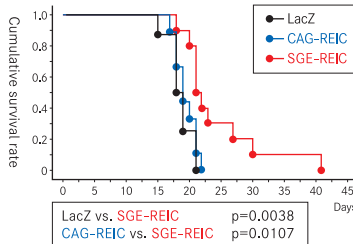
Ad-SGE-REICは悪性神経膠腫の予後の改善に大きく寄与することが期待されます。

■ REIC遺伝子発現アデノウイルス 直接的殺細胞効果と 間接的抗腫瘍効果を同時に実現

- 直接的殺細胞効果**
- ・小胞体ストレスによるアポトーシス
 - ・NK細胞の活性化
- 間接的抗腫瘍効果**
- ・細胞傷害性T細胞(CTL)の誘導



■ U87△EGFRマウス同種移植モデルにおける生存期間延長効果



再発悪性神経膠腫(Phase I/IIa)

- 2019年より
- ・再発悪性神経膠腫
 - ・Primary end point : 用量制限毒性(DLT),最大耐用量(MTD)
 - ・Secondary end point : 効果

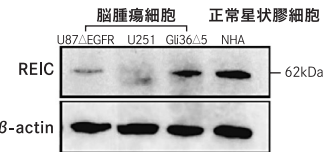
投与量: 3.0×10^{10} , 1.0×10^{11} , 3.0×10^{11} viral particle (vp)
→ 腫瘍内投与: 2回、2週間おき
最大 18例

■ 開発ロードマップ

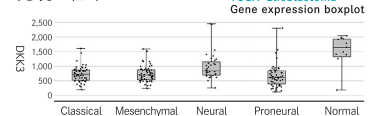
	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度
治験相談(対面助言)		★実施済(2018.2.26)		
治験届提出			★提出予定(2019.4)	
臨床第I/IIa相試験			→	
総括報告書完成				完成予定(2021.3)★

■ がん細胞における REICの発現低下

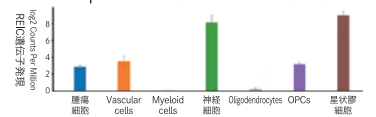
REICはヒト正常組織でユビキタスに発現しているが、ヒト悪性脳腫瘍細胞では、他のがん種と同様、著明に低下または消失



悪性神経膠腫臨床検体におけるREIC遺伝子発現の低下



ヒト悪性脳腫瘍組織内におけるシングルセルRNA-Seqにより腫瘍細胞において発現が低下



■ GL261マウス同種移植モデルにおける生存期間延長効果

