

αシヌクレイン抑制核酸による多系統萎縮症の治療研究

プロジェクト
責任者

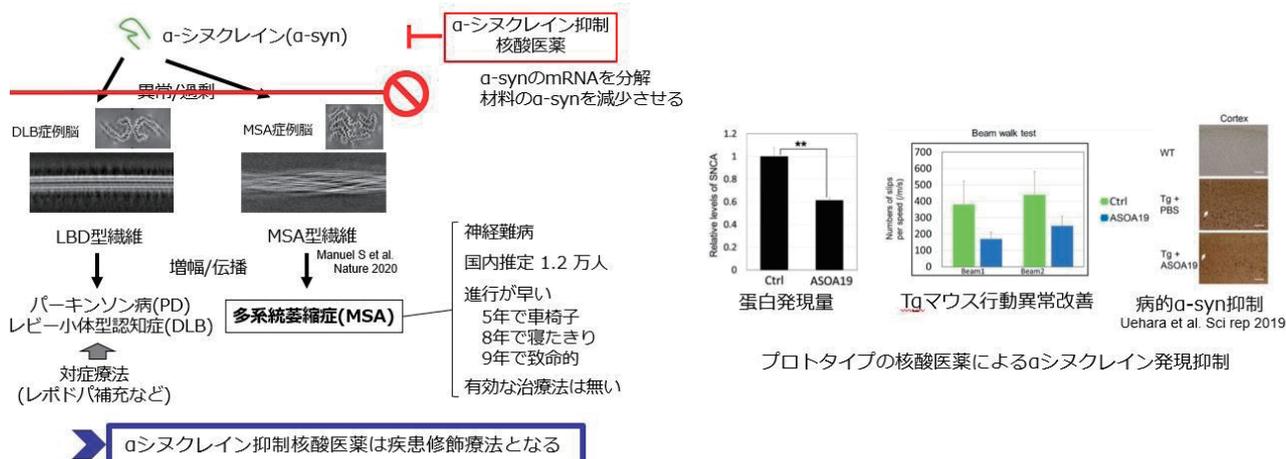
1. 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
 2. 国立病院機構大阪刀根山医療センター
- 特任講師 木村 康義¹
院長 望月 秀樹²

プロジェクト概要

多系統萎縮症 (MSA) は難治性神経変性疾患の一つで、国内で約1万2千名が罹患していると推定されている。多彩な症状が出現・悪化し寝たきりとなる進行性の疾患で、治療法はなく、治療法開発は高いニーズをもつ。MSAの患者の脳内ではパーキンソン病でも見られる異常なαシヌクレイン凝集体がグリア細胞に蓄積し拡大すると共に、神経細胞死が進行することが知られている。従って、αシヌクレインを抑制する治療法は、MSAの疾患修飾療法として期待されている。

我々はこれまで、αシヌクレインの発現を効果的に抑制する修飾核酸の開発を進めてきた。既にαシヌクレインの翻訳領域を標的とする候補配列の基本特許を取得しており、プロトタイプとなるAmNA配合修飾核酸がαシヌクレインの発現を効果的に抑制することを確認している。さらに、修飾核酸や架橋構造を改良し安定性を向上させた次世代核酸医薬の開発を進めている。これらの改良型αシヌクレイン抑制核酸はプロトタイプに比べて、安全性および有効性の面で改善していると期待しており、我々のもつMSA様パーキンソニズムを示す特許疾患動物モデルなどを用いて、有効性と安全性の検証を進めたい。非臨床POCが取得できれば、安全性試験および臨床試験への橋渡しを進める予定である。

本シーズは、αシヌクレインの発現抑制に基づくことから、MSAのみならず、国内20万人以上、世界で約600万人が罹患するとされるパーキンソン病やレビー小体型認知症に展開することも期待できる。



対象疾患：多系統萎縮症(本邦1.2万人)

特許情報：基本特許申請済

技術の特徴：新規修飾核酸を用い、配列を最適化したアンチセンスオリゴによる治療

市場性、開発における課題：より安全性・有効性の高い修飾核酸の開発

希望する企業連携の内容：共同研究、ライセンスアウトもしくは医師主導試験への移行など

Development of ASOs for multiple system atrophy

Principal Investigator

1. Department of Neurology, Graduate school of Medicine, The University of Osaka
2. Osaka Toneyama Medical Center

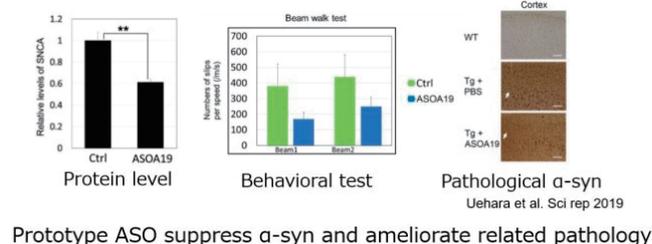
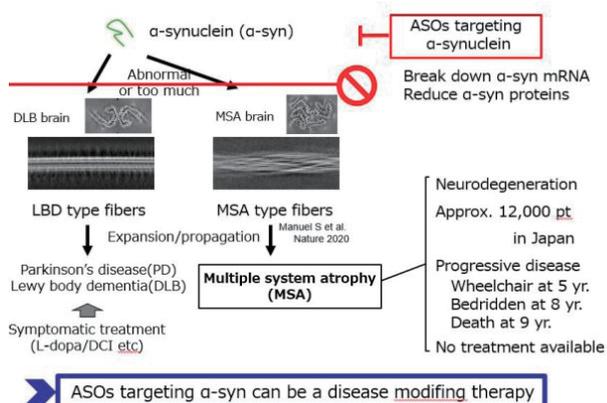
Specially appointed Lecturer Yasuyoshi KIMURA¹,
Director Hideki MOCHIZUKI²

Project Outline

Multiple system atrophy (MSA) is the neurodegenerative disorder affecting about 12,000 people in Japan. Multiple symptoms including motor and autonomic symptoms progress, and patients eventually become bedridden. Currently, no effective treatment is available, thus vigorous researches have been conducted to elucidate the mechanism and develop treatment of MSA all over the world. Cumulative evidences indicate that pathological alpha-synuclein aggregates accumulate in oligodendrocytes and spread through brain, leading to neuronal death in MSA. That's why therapies targeting alpha-synuclein are considered as one of the promising strategies, and among them is the antisense-oligonucleotide(ASO).

We have developed ASOs targeting the coding sequences of alpha-synuclein. We've already had patents and found sequences that effectively suppress human alpha-synuclein *in vitro* and *in vivo*. The prototype ASO ameliorated the Parkinson's disease phenotype in transgenic mice model and suppressed alpha-synuclein expression in primates. Recently, we have developed next-generation ASOs that may be safer and more potent than the original version. We now test these ASO(s) to reveal whether they can suppress human alpha-synuclein in transgenic mice and ameliorate the disease progression and phenotype of mutant alpha-synuclein preformed fibrils-injected mice model with MSA-like parkinsonian pathology. Once we prove the concept that these modified ASO(s) are effective against alpha-synucleinopathy, we will transfer this seed to the stage of clinical evaluation.

Finally, our seeds could be applied to Lewy body diseases including Parkinson's disease and Lewy body dementia which suffer more than 6 million people worldwide.



Targeted disease : Multiple system atrophy (approx. 12,000 persons in Japan)

Patent information : Application submitted

Characteristics of the technology : Antisense oligonucleotide containing modified nucleic acids with optimized sequences

We are seeking for : Collaboration, license-out, and/or support for transfer to investigator-initiated clinical trial(s)