

# 疾患特異的iPS細胞創薬に基づいた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治験における薬剤応答性評価技術の開発

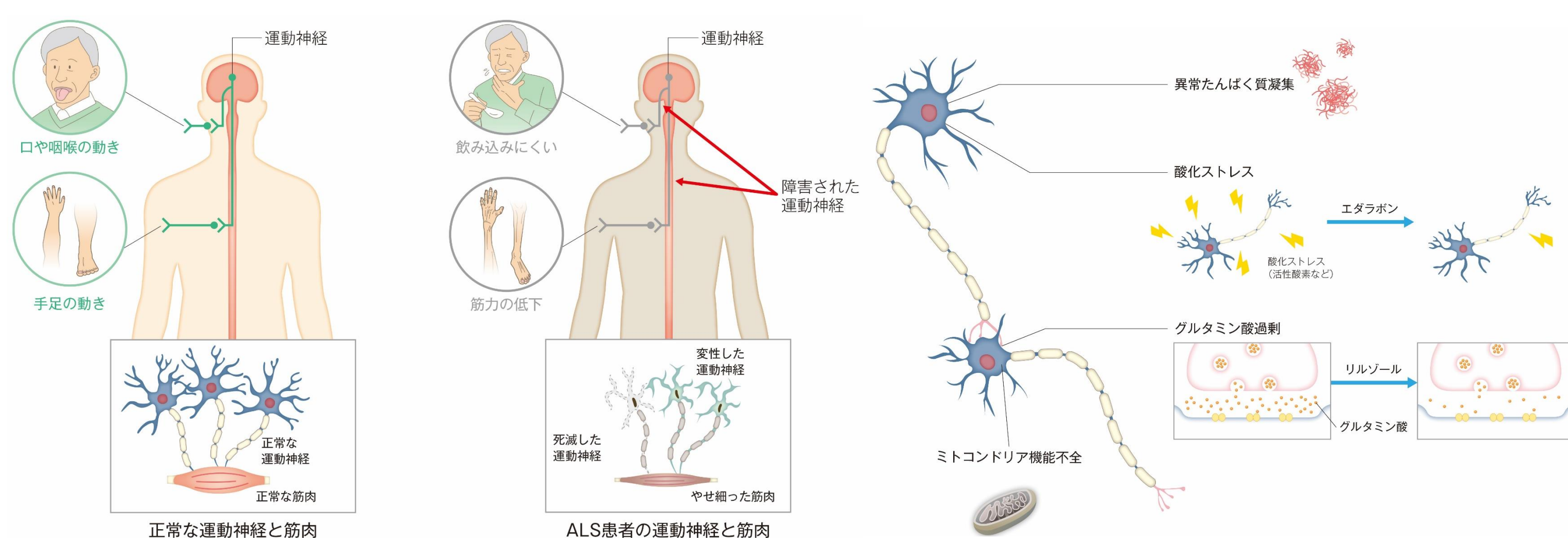
慶應義塾大学医学部生理学教室 岡野 栄之、高橋 慎一、森本 悟

## 研究概要

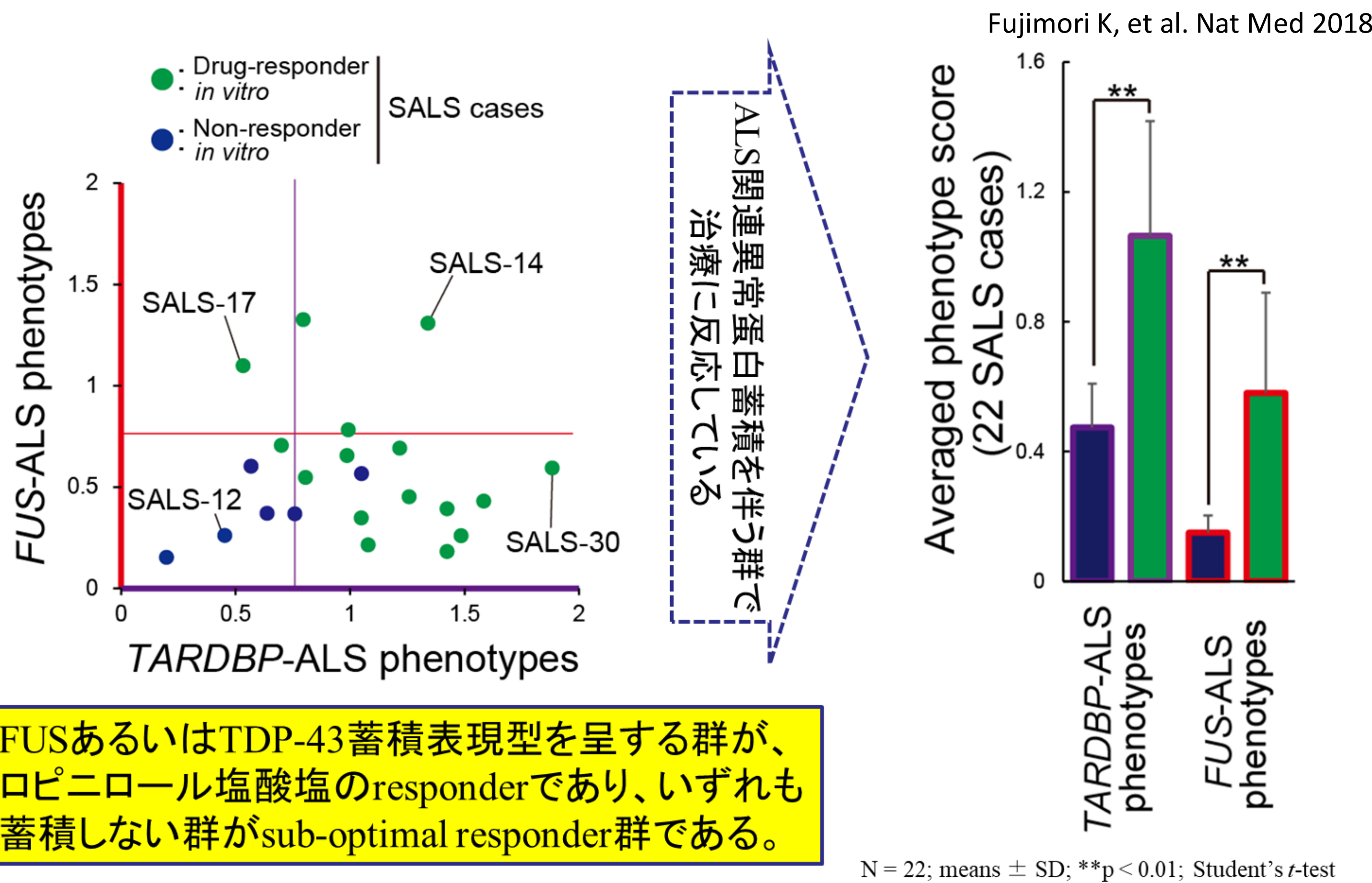
筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は運動ニューロンの選択的障害により、筋萎縮や筋力低下が進行し、嚥下障害や呼吸不全を来す重篤な神経難病です。ALS症状の一般的な主要評価項目として12項目からなるALSFRS-R (ALS症状の総合機能評価スケール) が頻用されていますが、患者毎のばらつきが非常に大きく、治験における薬剤効果判定の尺度としての信頼性が低いという問題があります。現在、ALS病態を反映する、もしくは治療反応性を予測できるような臨床的に有用なバイオマーカー (指標) が存在しないため、複数の評価視点からALSの病勢や治療反応性を評価し、医薬品の条件付き早期承認制度を利用できるような有効性の代替エンドポイントとなるようなバイオマーカーを開発します。本研究は、「iPS細胞創薬に基づいた新規筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬であるロピニロール塩酸塩の実用化第 I / II a相医師主導治験 (ROPALS trial)」と並行して実施しております。

## 研究背景

### 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態



### iPS細胞由来運動ニューロンALS病態モデルを用いた先行研究においてロピニロール塩酸塩治療反応性を規定する因子候補を同定



FUSあるいはTDP-43蓄積表現型を呈する群が、ロピニロール塩酸塩のresponderであり、いずれも蓄積しない群がsub-optimal responder群である。

ALSの病勢や治療効果をより正確に予測・判定するためには、上記の他にもより多くの確かなバイオマーカーを見出していくことが必要です。

## 公的資金を用いた本研究の位置づけ

希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究  
医師主導治験 [ドラッグ・リポジショニング治験 (ステップ2)] (2018年度~)

iPS細胞創薬に基づいた新規筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治療薬であるロピニロール塩酸塩の実用化第I/IIa相試験

迅速な薬剤効果判定系の構築

病態特異的マーカーモニタリング

治療反応性を規定する因子の探索

希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究  
医薬品の条件付き早期承認制度の利用を前提とした、希少難治性疾患領域の治療薬における有効性の代替エンドポイントとなるバイオマーカー開発研究 (ステップ0)

疾患特異的iPS細胞創薬に基づいた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 治験における薬剤応答性評価技術の開発

現在実施中のROPALS trialと共同して、患者情報や試料 (体液検体やiPS細胞作製) の収集を行い、臨床及び基礎データの包括的な解析を可能とします。尚、ROPALS trialにおける基礎研究パートとしての役割を有します。

## 方法

### 薬剤応答性技術としての3つの柱

迅速な薬剤効果判定系の構築

患者由来血液細胞を用いた迅速な運動ニューロン誘導法の開発と薬剤判定システムの構築 (テイラーメイド薬効評価系の開発)

病態特異的マーカーモニタリング

患者血液/髄液中の神経障害蛋白あるいはALS特異的異常蛋白の検出 (薬効予測) と治療効果指標 (超高感度蛋白検出系の活用)

治療反応性規定因子の探索

患者血液/髄液中エクソソームあるいは患者iPS細胞由来運動ニューロンにおける薬剤応答性RNA/miRNA変動の検出 (確率的グラフィカルモデル/ベイジアンネットワーク解析)

ロピニロール塩酸塩の有効性

\* 既知の家族性ALS関連遺伝子の検索  
63種類の既知のALS関連遺伝子スクリーニングパネルを用いる (Targeted NGS: 東北大学神経内科)

早期承認制度を利用した治療薬開発の早期実用化

## 進捗状況

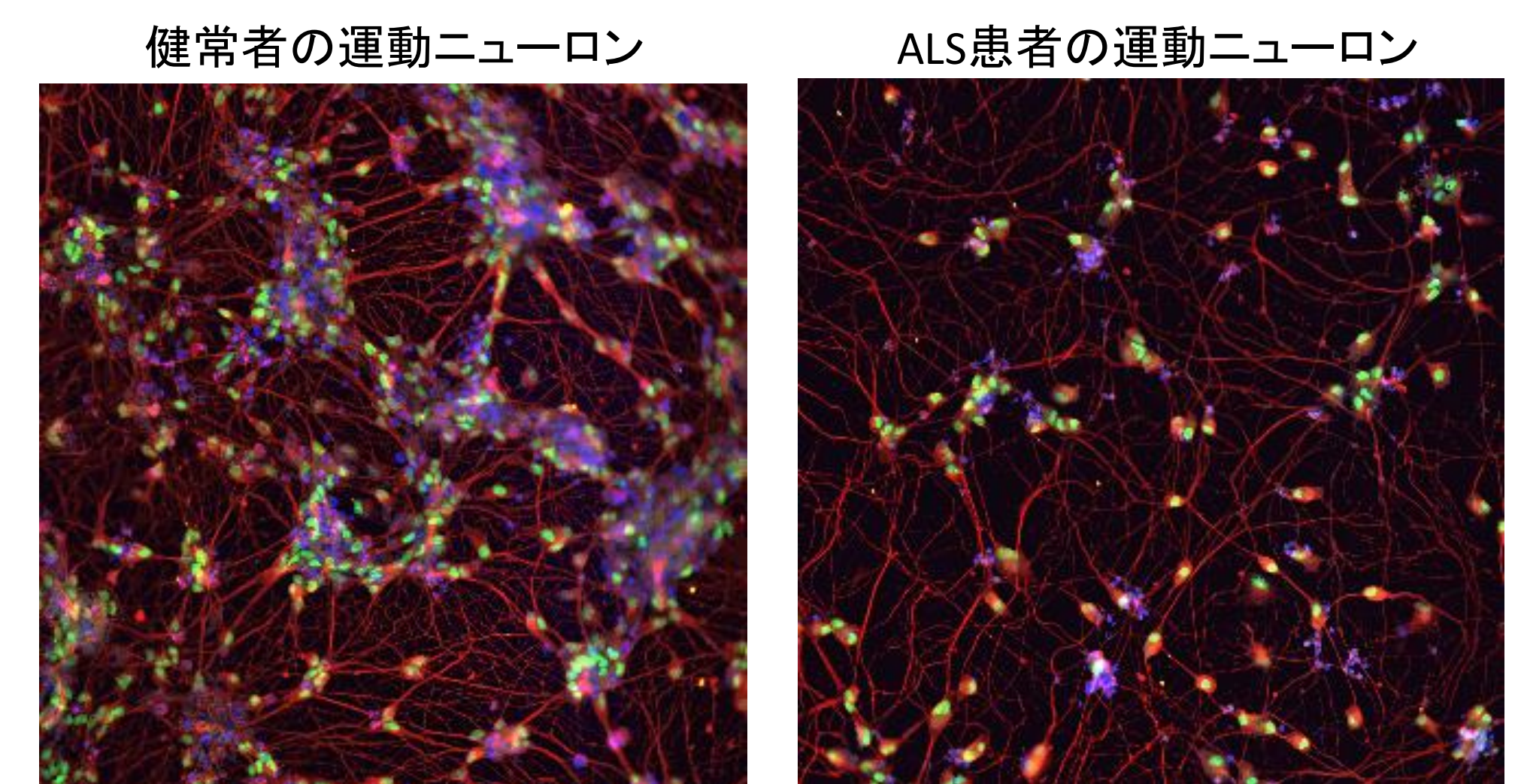
### 迅速な薬剤効果判定系の構築

センダイウィルスを用いてALS患者iPS細胞から脊髄運動ニューロンを作製

体細胞からiPS細胞作製  
20-30日

iPS細胞から運動ニューロン作製  
14-21日

その後、表現型・薬効判定



既存の誘導法 (Fujimori K, et al. Nat Med 2018) と比較して、脊髄運動ニューロンを迅速かつ高効率に作製することが可能となったことで、治療薬剤投与前効果判定を目標とした、テイラーメイドな患者細胞評価を迅速に行うことができました。

### 病態特異的マーカーモニタリング

超高感度蛋白検出系を用いた疾患特異的タンパク質の測定については、経時的なALS患者試料の蓄積を行っています。また、体液試料を用いたクレアチニンや尿酸、8-OHdGなどの既報告の病態マーカーについても順次測定を実施中。

### 治療反応性規定因子の探索

患者試料中のエクソソームの調製及びRNAの測定を実施しています。

ナノ粒子解析システム (NanoSight) による患者体液中微粒子計測

