



SOCIETAS  
NEUROLOGICA  
JAPONICA



LINK-J  
Life Sciences Innovation Network Japan

# 日本神経学会シーズマッチングフォーラム

2023

3/13 (月)

16:00 ~ 18:00

会場：GLOBAL LIFESCIENCE HUB 7階カンファレンスルーム  
(東京都中央区日本橋室町 3-2-1 日本橋室町三井タワー)

## 【趣旨】

本フォーラムは、日本神経学会の会員（脳神経内科医）が保有する研究シーズについて、各シーズのトランスレーション（社会実装）を目指して広く企業に紹介し、産学連携による開発につなげることを目的として、日本神経学会がライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン（LINK-J）の協賛で開催いたします。

今年度は集合型で開催し、研究者からのプレゼンテーションとQ&Aセッションの後、研究者と企業担当者が直接交流を深める機会を提供いたしますので、奮ってご参加ください。

**Opening remarks** 横田隆徳 先生（東京医科歯科大学 脳神経病態学 教授） 16:00 ~ 16:05

筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症に共通する非古典的 RAN 翻訳を標的とした治療法開発  
永井義隆 先生（近畿大学 医学部脳神経内科 教授） 16:05 ~ 16:30

唾液細菌叢に基づく多発性硬化症の早期診断  
竹脇大貴 先生（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 研究員） 16:30 ~ 16:55

リバーストランスレーションによる ALS の創薬研究  
伊藤大輔 先生（名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科 医員） 16:55 ~ 17:20

交流会 17:20 ~ 17:55

**Closing remarks** 勝野雅央 先生（名古屋大学 神経内科学 教授） 17:55 ~ 18:00

# シーズ概要

## 筋萎縮性側索硬化症と前頭側頭型認知症に共通する非古典的 RAN 翻訳を標的とした治療法開発 永井義隆 先生 (近畿大学 医学部脳神経内科 教授)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び前頭側頭型認知症 (FTD) は根本治療に乏しい神経難病であり、人口高齢化に伴い今後患者数は増大すると予想される。両疾患に共通した最も高頻度な遺伝子変異として C9orf72 遺伝子内の GGGGCC (G4C2) リピート配列の異常伸長変異が同定された。G4C2 リピート配列からは非古典的なりピート関連 AUG 非依存性 (RAN) 翻訳によって、神経毒性を持つリピートタンパク質が産生され、病態の中心を担う。我々は *in vivo*, *in vitro* 両方の RAN 翻訳評価系を用いることで、ALS/FTD 関連タンパク質 FUS が G4C2 リピート RNA の保持するグアニン 4 重鎖 (G4) 構造を変化させて RAN 翻訳を抑制し、神経変性を改善させることを明らかにした。本知見を踏まえて、RAN 翻訳を標的とした G4C2 リピート RNA の G4 構造に結合・修飾する低分子化合物による ALS/FTD の新規治療薬開発を提案する。

## 唾液細菌叢に基づく多発性硬化症の早期診断

竹脇大貴 先生 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部 研究員)

多発性硬化症 (MS) の国内患者数は過去 40 年間で 20 倍以上に増加しており、病態解明と新規治療法開発は喫緊の課題である。MS の診断は、臨床所見と MRI や髄液検査などの検査所見を組み合わせで行われるが、異常所見が乏しい病初期の症例においては、診断が難しい場合も少なくない。近年、数多くの疾患修飾薬が臨床の現場で使用可能となったが、「早期に診断して治療を開始することが有意に予後を改善する」という事実が多く臨床研究により示されたことで、早期診断を可能にするバイオマーカーの開発に大きな関心が寄せられるようになった。今回我々は、MS 患者の唾液検体を用いた細菌叢解析と機械学習予測モデルを組み合わせることで、特定の唾液菌種のセットが MS の早期診断のためのバイオマーカーとして有用であるという知見を得た。さらに一部の唾液菌種は疾患活動性とも関連しており、個々の患者における薬剤の効果判定やノンレスポンスの検出など、精密医療の実現に向けても有用である可能性がある。

## リバーストランスレーションによる ALS の創薬研究

伊藤大輔 先生 (名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科 医員)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は運動ニューロン変性による進行性の神経変性疾患であり、3-5 年で死に至る。治療薬にはリルゾールとエダラボンがあるが、効果は十分といえず、また、これまでに基礎研究で効果が確認された多くの薬剤が、臨床応用へのトランスレーションに難航している。この一因に一部の家族性 ALS をもとに作成されたモデル動物の病態が、ALS の 95% を占める孤発性 ALS の病態を必ずしも反映していない点が挙げられる。そこで、ヒトの病態を反映した治療薬開発、「リバーストランスレーション」をテーマに、まず、ALS 患者血液を用いたメタボローム解析を行い、疾患の進行に寄与する数種の代謝因子を同定した。その中で、エンドカンナビノイド代謝の異常に着目し、生体内でその濃度を上昇させる作用をもつ FAAH 阻害薬の一つである、PF-04457845 の投与により ALS 細胞モデルの改善効果、ALS モデルマウスの生存延長効果、運動ニューロン保護効果を確認した。エンドカンナビノイド代謝がヒト ALS 病態に根差した治療標的であると考え、臨床応用へのステップアップを模索している。また、ALS 患者メタボローム解析で見出した他の代謝因子を創薬ターゲットとした開発についても検討中である。