

プリオン病治療薬

福岡大学 薬学部
教授 石橋 大輔

2025年5月27日

神経変性疾患の発症起因： タンパク構造(コンフォメーション)異常

コンフォメーション病

アルツハイマー病
(アミロイドパチー, タウオパチー)

病理変化：老人斑, 神経原線維変化
原因蛋白： β -アミロイド, リン酸化タウ

パーキンソン病
(シヌクレノパチー)

病理変化：レビー小体
原因蛋白： α -シヌクレイン

ハンチントン病
(ポリグルタミン病)

病理変化：核内封入体(神経細胞)
原因蛋白：ハンチンチン

筋萎縮性側索硬化症
(ALS)

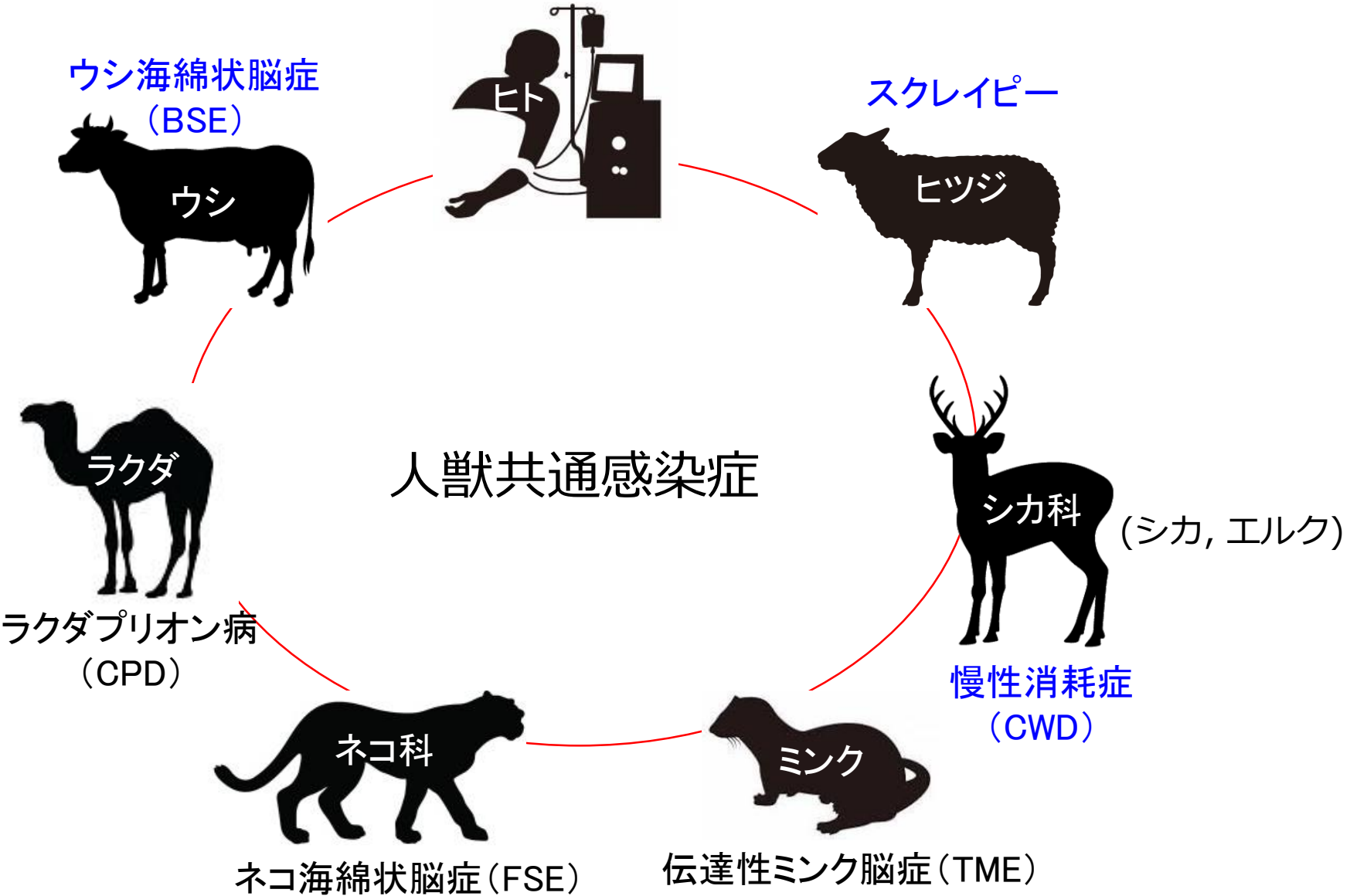
病理変化：核内封入体(神経細胞)
原因蛋白：TDP-43

プリオン病

病理変化：プリオン凝集体
原因蛋白：異常型プリオン蛋白

感染症としてプリオン病

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)



ヒトプリオン病

獲得性プリオン病

- 医源性CJD (iCJD)
- 変異型CJD (vCJD)
- クールー (Kuru)

感染の要因

医源性

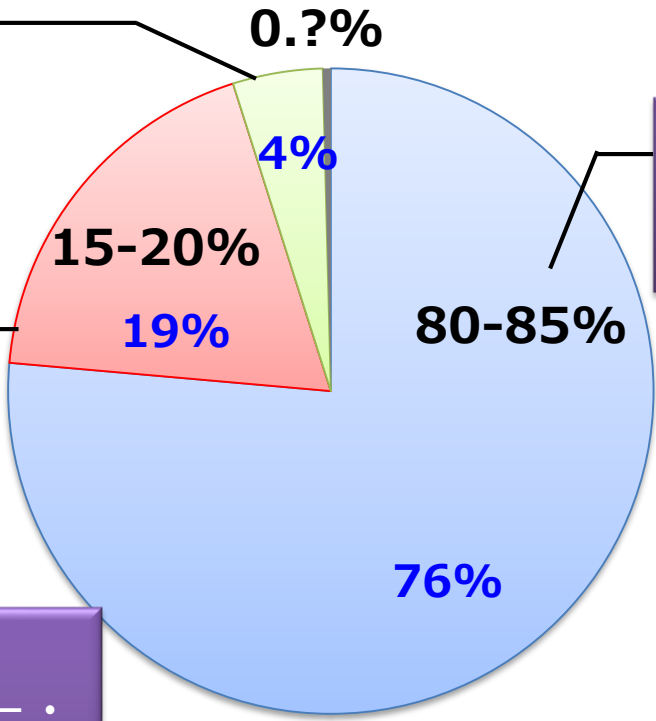
- 脳硬膜移植
- ヒト下垂体ホルモン
- 角膜移植
- 輸血
- 脳波電極

変異型 (BSE)

遺伝性プリオン病

- ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)
- 遺伝性 CJD (gCJD)
- 致死性家族性不眠症 (FFI)

プリオンタンパク遺伝子の変異



孤発性
クロイツフェルト・ヤコブ病
(sCJD)

Unknown

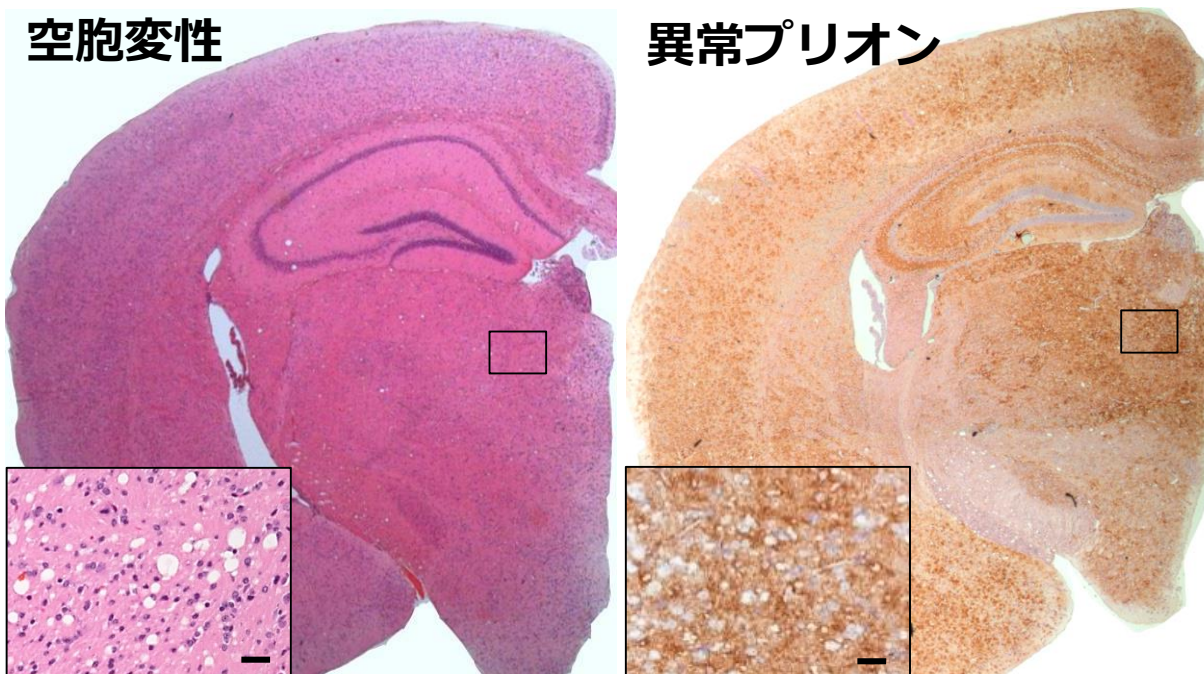
日本
1999-2012 年 (1915例)

アンメット・メディカル・ニーズ

- 1人/100万人, 発症から1.5年で100%死亡 希少性
- 遺伝性, 感染（医原）性の疾患 長期にわたる生活の支障
- 発症機序が不明 原因不明
- 治療薬は「ゼロ」 効果的な治療方法未確立

指定難病

(R7.4月現在:
348疾患)



治療薬開発の問題点

- 抗プリオン活性が不十分
- 構造最適化が容易ではない分子構造
- プリオン病で侵される主要な器官は脳であるが血液脳関門透過性が低く、病態動物モデルでの効果が弱い
- 肝機能障害等の副作用

【先行研究】

【文献番号】 特開2009-13126号

【名称】 プリオンタンパク質構造変換抑制剤

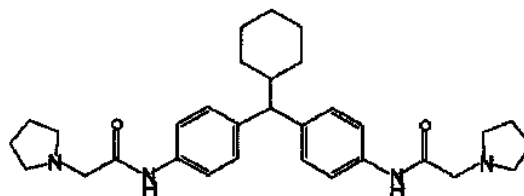
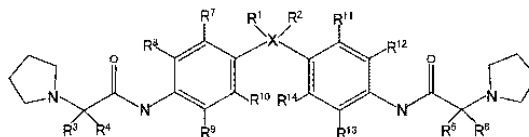
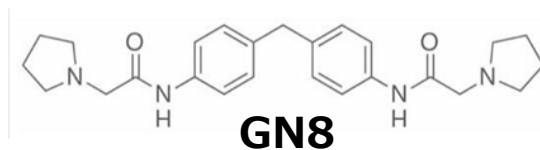
Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters 21 (2011) 1502-1507

【国際公開番号】 WO 2 0 1 0 / 1 3 1 7 1 7

【名称】 プリオンタンパク質構造変換抑制剤及び
その利用

【国際公開番号】 WO2015-119111

【名称】 抗プリオン化合物のマレイン酸塩及び
その製造方法、並びにその医薬組成物

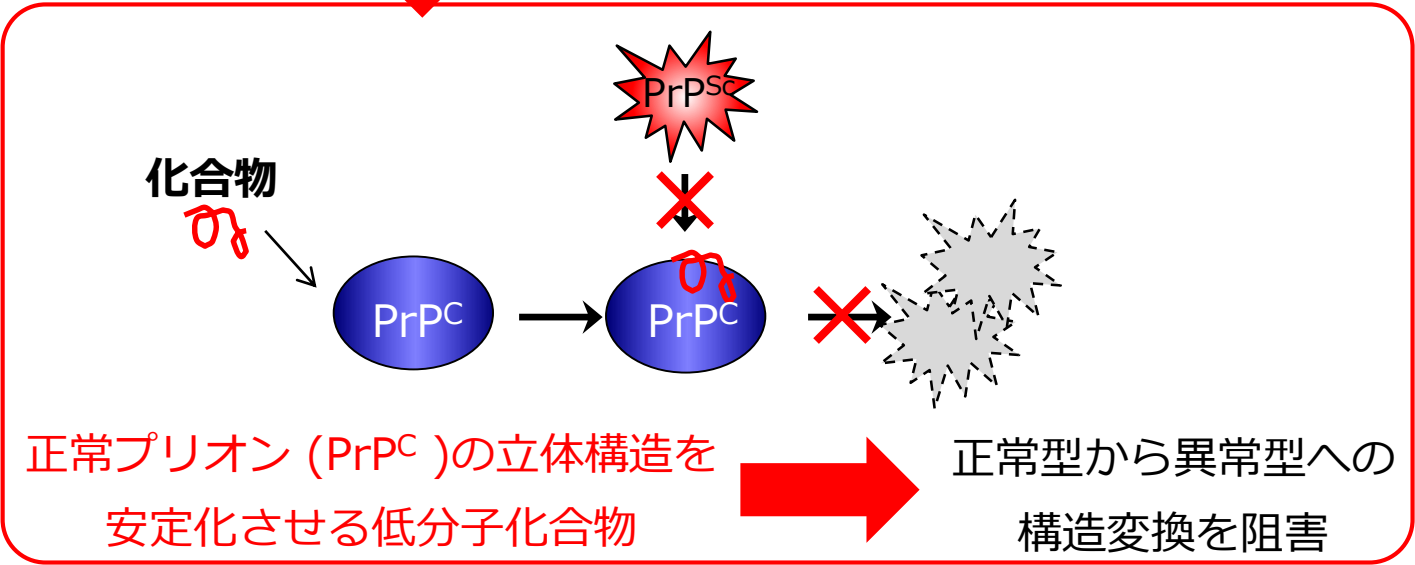
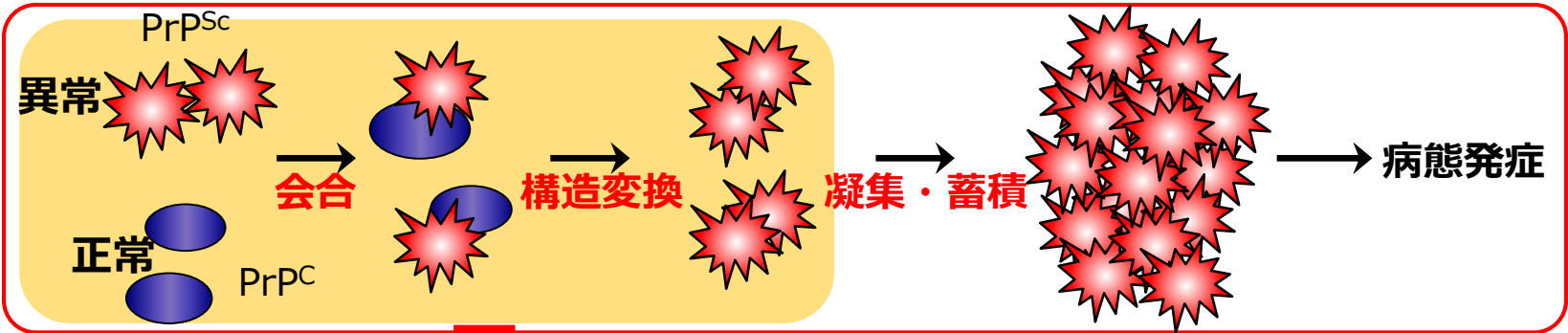


問題点

シンメトリー構造
であるため難水性

インシリコプリオン創薬 のコンセプト

プリオン仮説



インシリコ創薬により、 プリオン治療薬候補を見つける

2016年6月

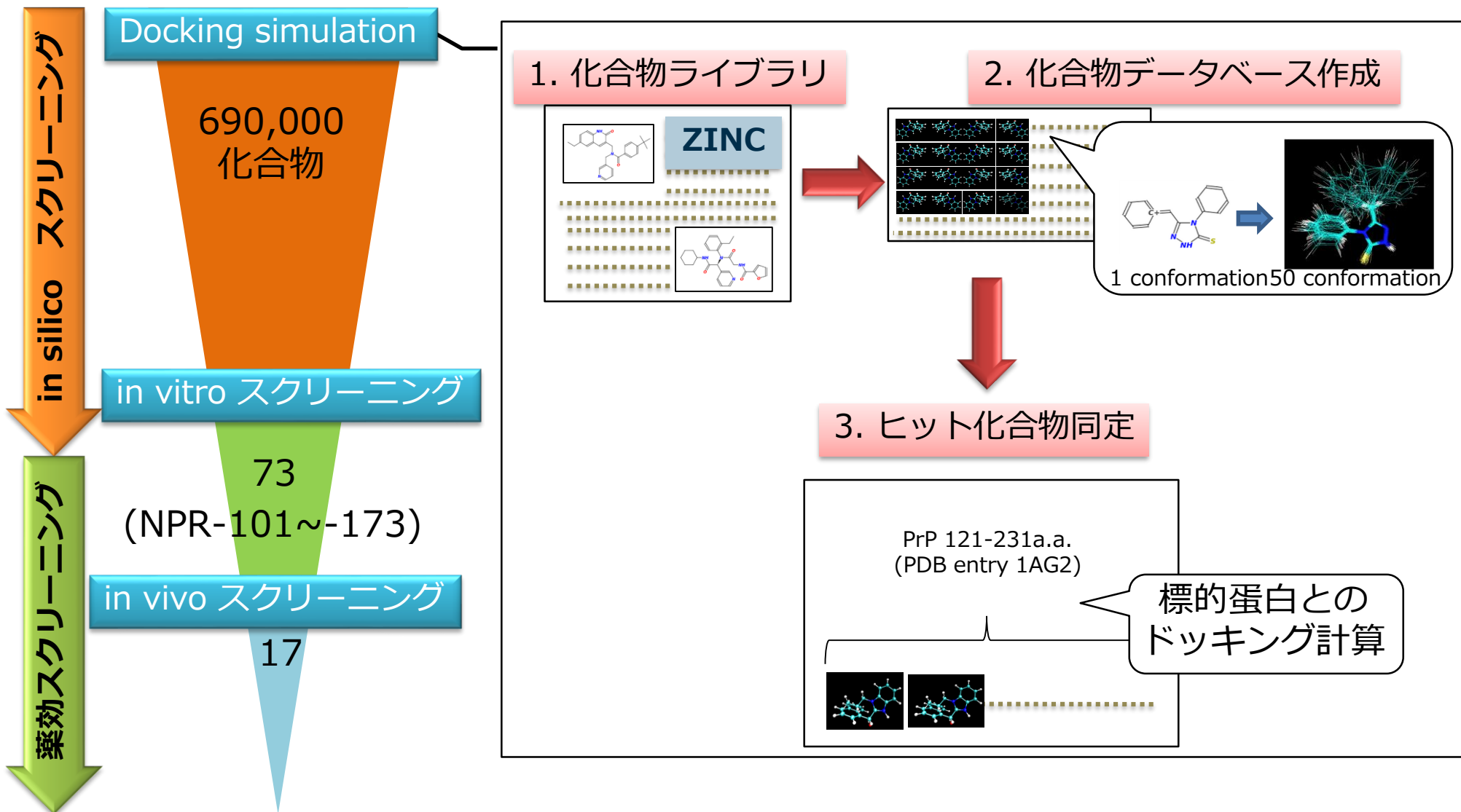
Structure-based drug discovery for prion disease by using a novel binding simulation
D. Ishibashi*, T. Nakagaki, T. Ishikawa, R. Atarashi, K. Watanabe, F. Cruz, T. Hamada, N. Nishida
EBioMedicine, 9 (2016) 238-249 .
(DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.010)

Compounds	IC ₅₀ (μM)
GN8	6.7 ± 1.1
NPR-53	7.7 ± 2.6
NPR-56	3.7 ± 1.6*
NPR-15	4.5 ± 3.4
NPR-50	5.9 ± 3.4
NPR-65	3.7 ± 2.1*

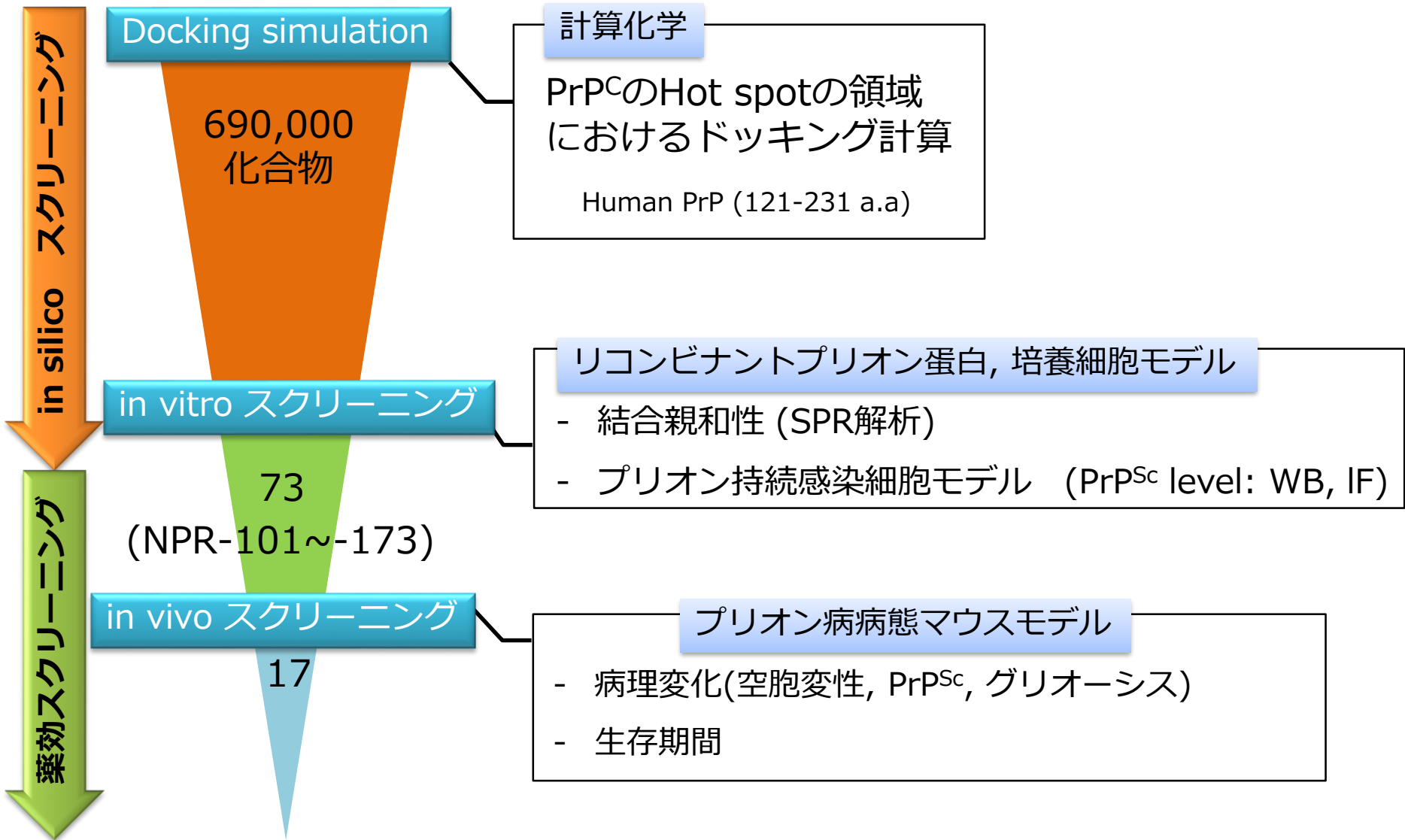
EBioMedicine, 9 (2016) 238-249 一部改訂

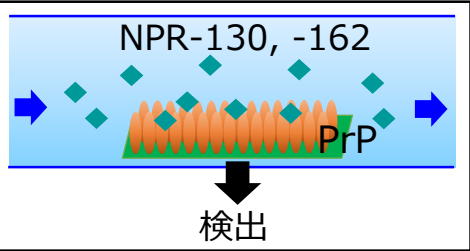
【出願日】 2016(平成28) 年8 月31 日
【出願番号】 特願2016-170349, 特開2018-035099
【発明の名称】 プリオン病予防・治療剤
【発明者】 石橋大輔, 西田教行, 中垣岳大, 濱田剛, 石川岳志

プリオン蛋白を標的とした 低分子化合物の探索 (概略)

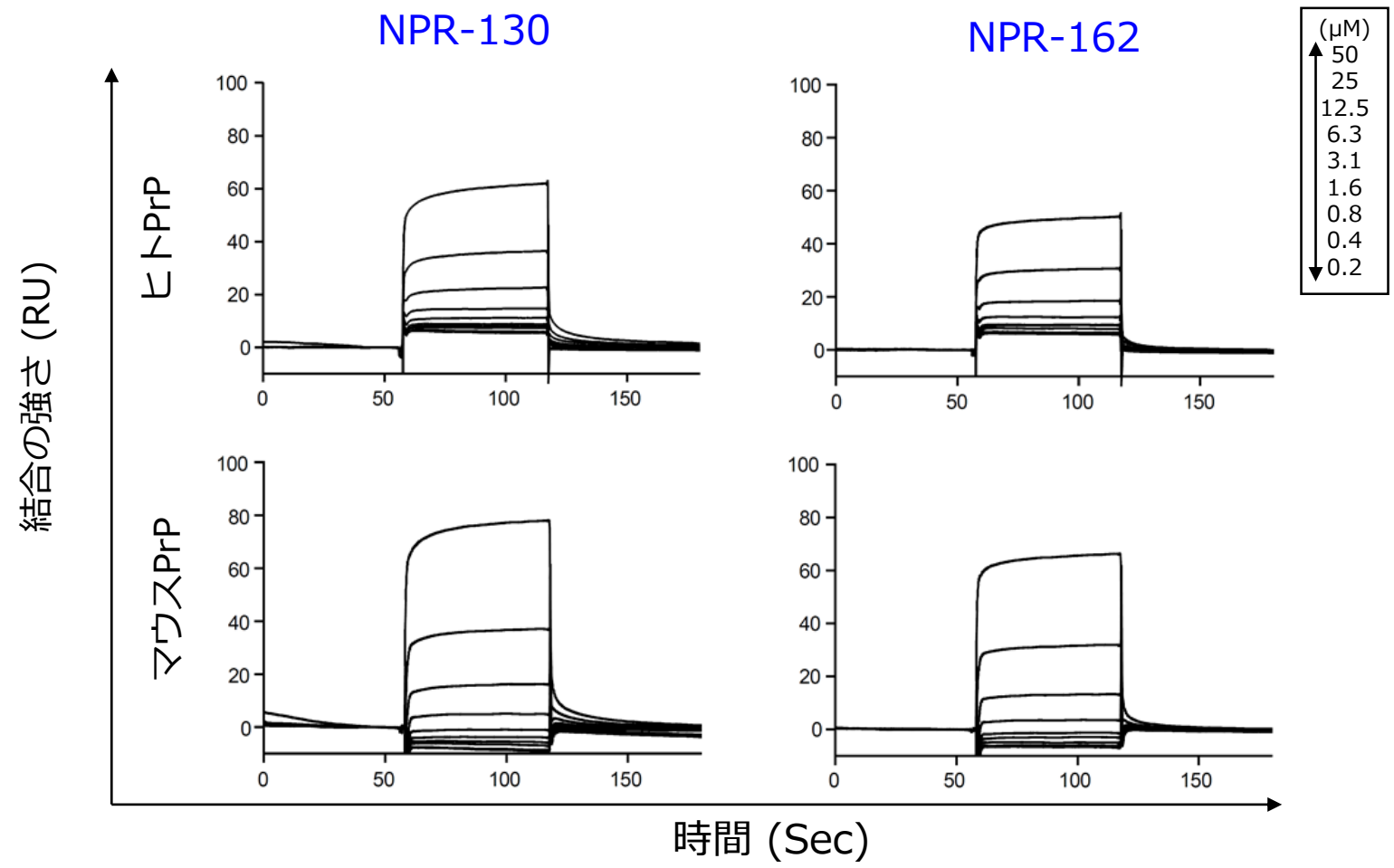


Hot spotの領域を標的とした 低分子化合物の探索

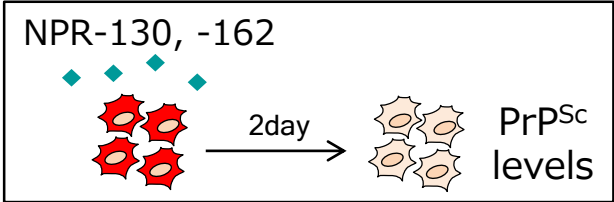




正常プリオンタンパク (PrP) に対する結合親和性 (SPR解析)



プリオン持続感染細胞 に対する化合物の作用

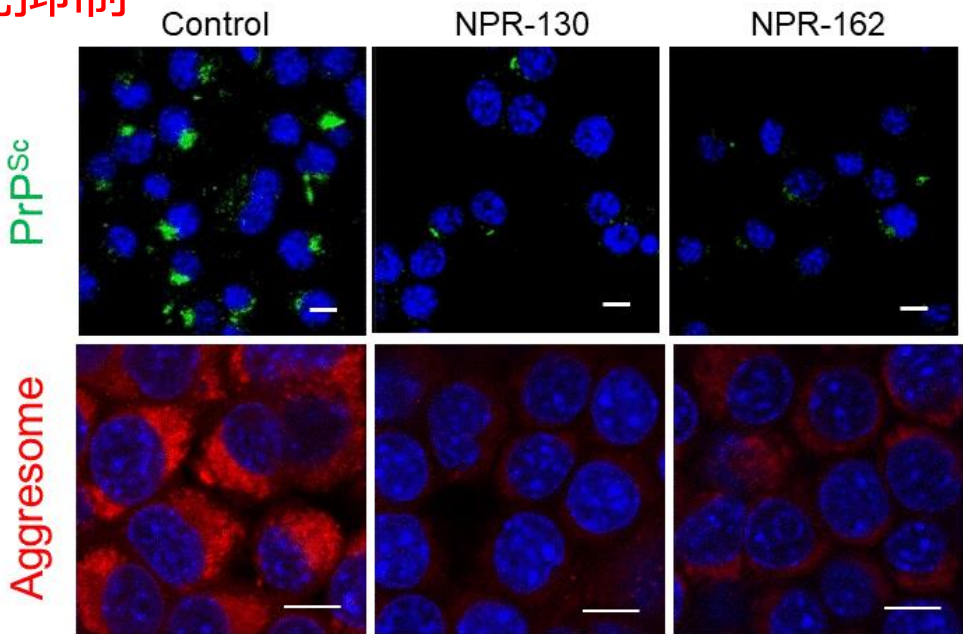


➤ 異常プリオン (PrP^{Sc}) の発現抑制

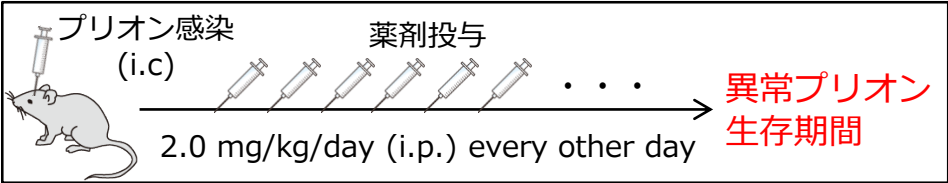
Compounds	IC ₅₀ (μM)
GN8	6.7 ± 1.1*
NPR-130	6.7 ± 3.9
NPR-162	5.0 ± 2.3

*: D. Ishibashi, Ebiomedicine. 2016

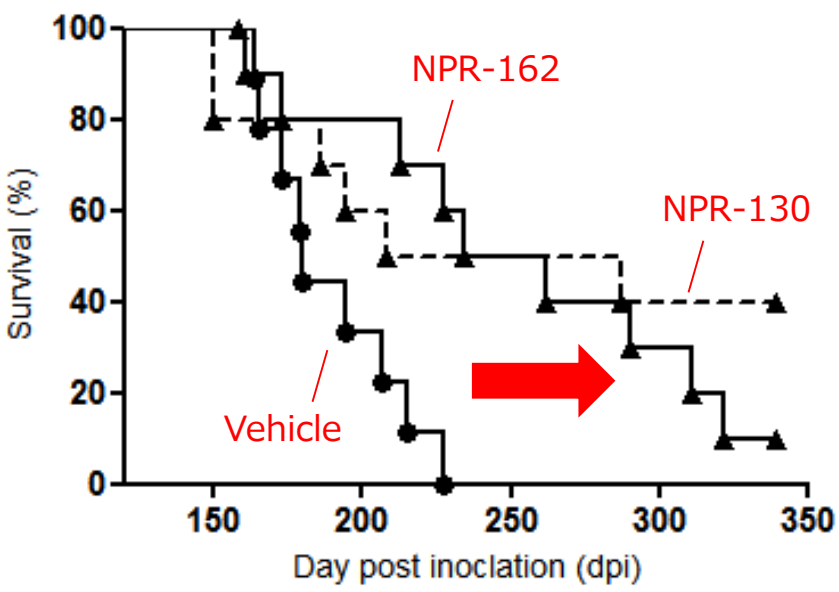
➤ Aggresomeの発現抑制



プリオン病病態マウスモデル に対する化合物の影響



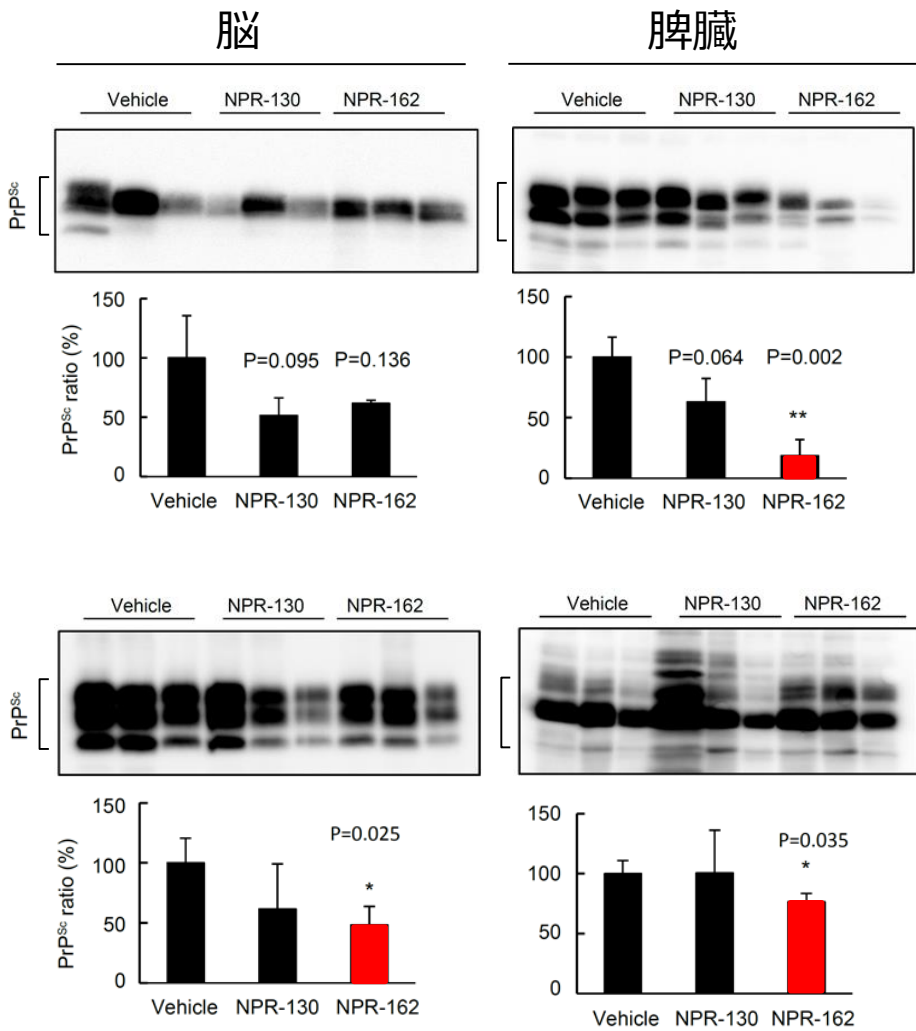
生存期間



感染後100日

感染後末期

異常プリオン



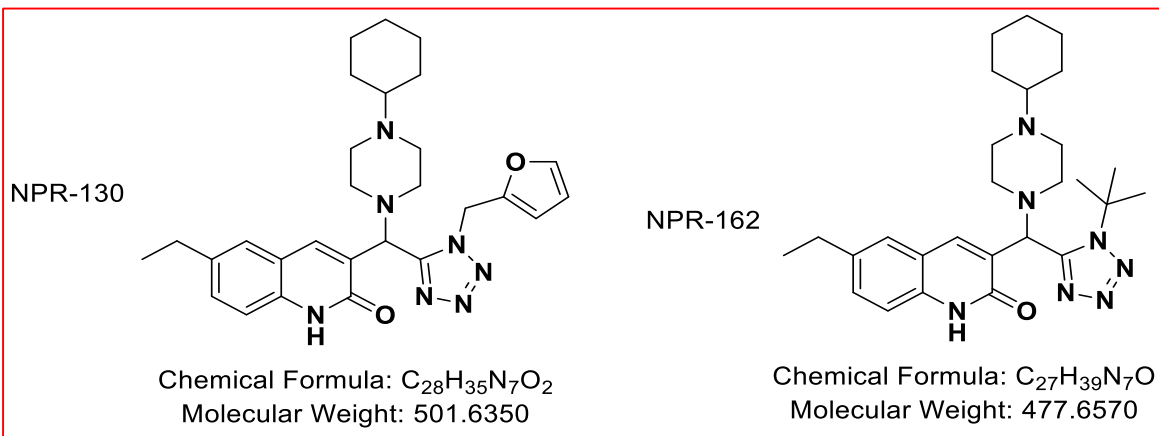
インシリコ創薬研究より、 動物モデルに有効な化合物を開発

2020年8月

Novel compounds identified by structure-based prion disease drug discovery using in silico screening delay the progression of an illness in prion-infected mice

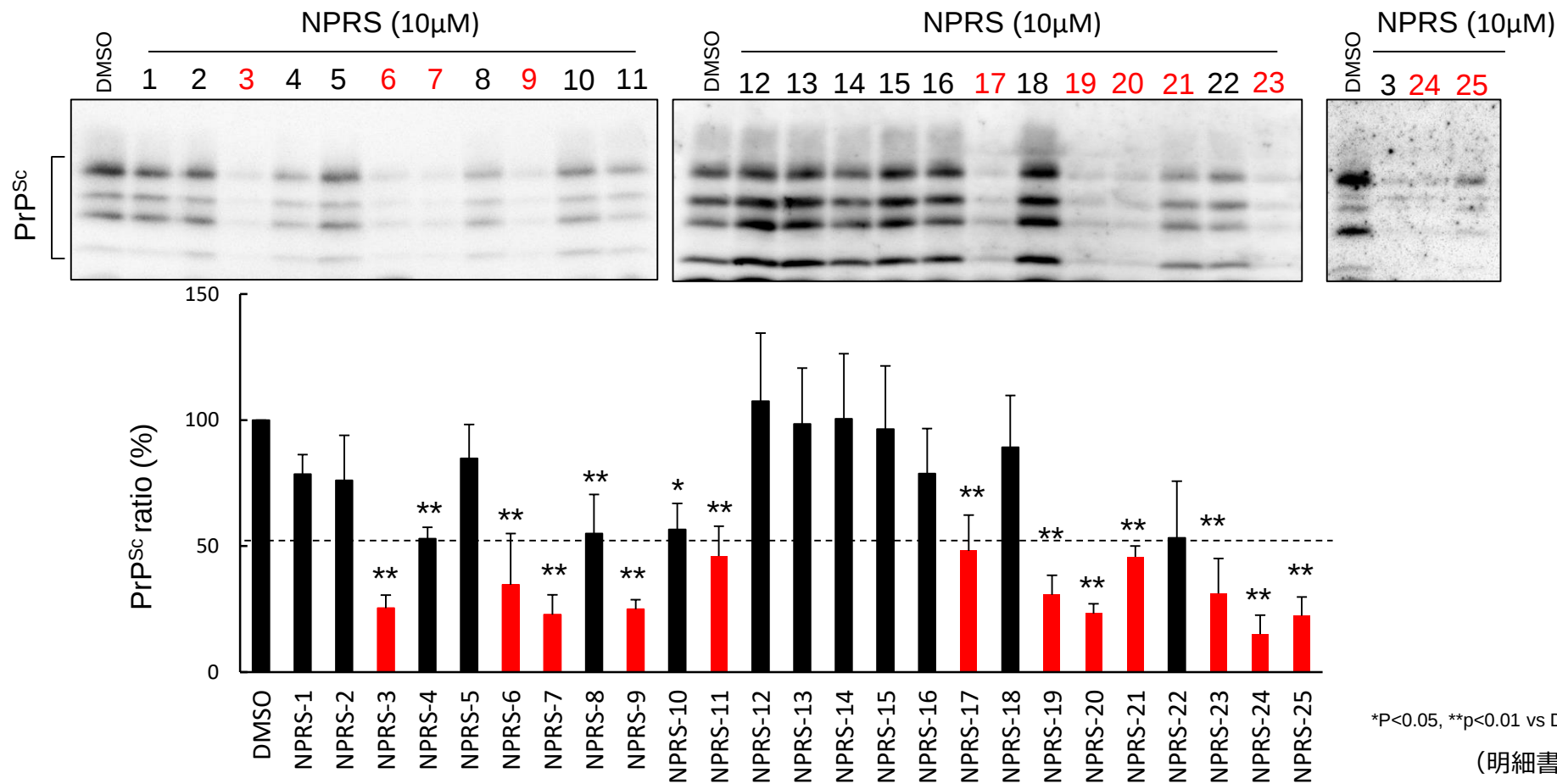
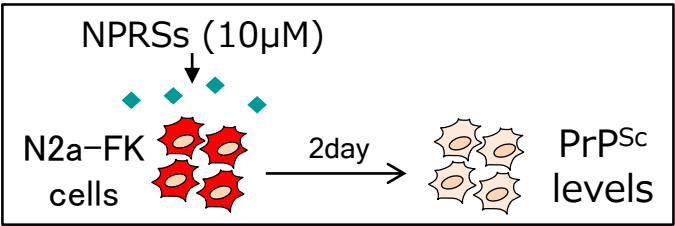
D. Ishibashi*, T. Ishikawa, S. Mizuta, H. Tange, T. Nakagaki, T. Hamada, N. Nishida

Neurotherapeutics, 17 (2020) 1836
(DOI: 10.1007/s13311-020-00903-9)

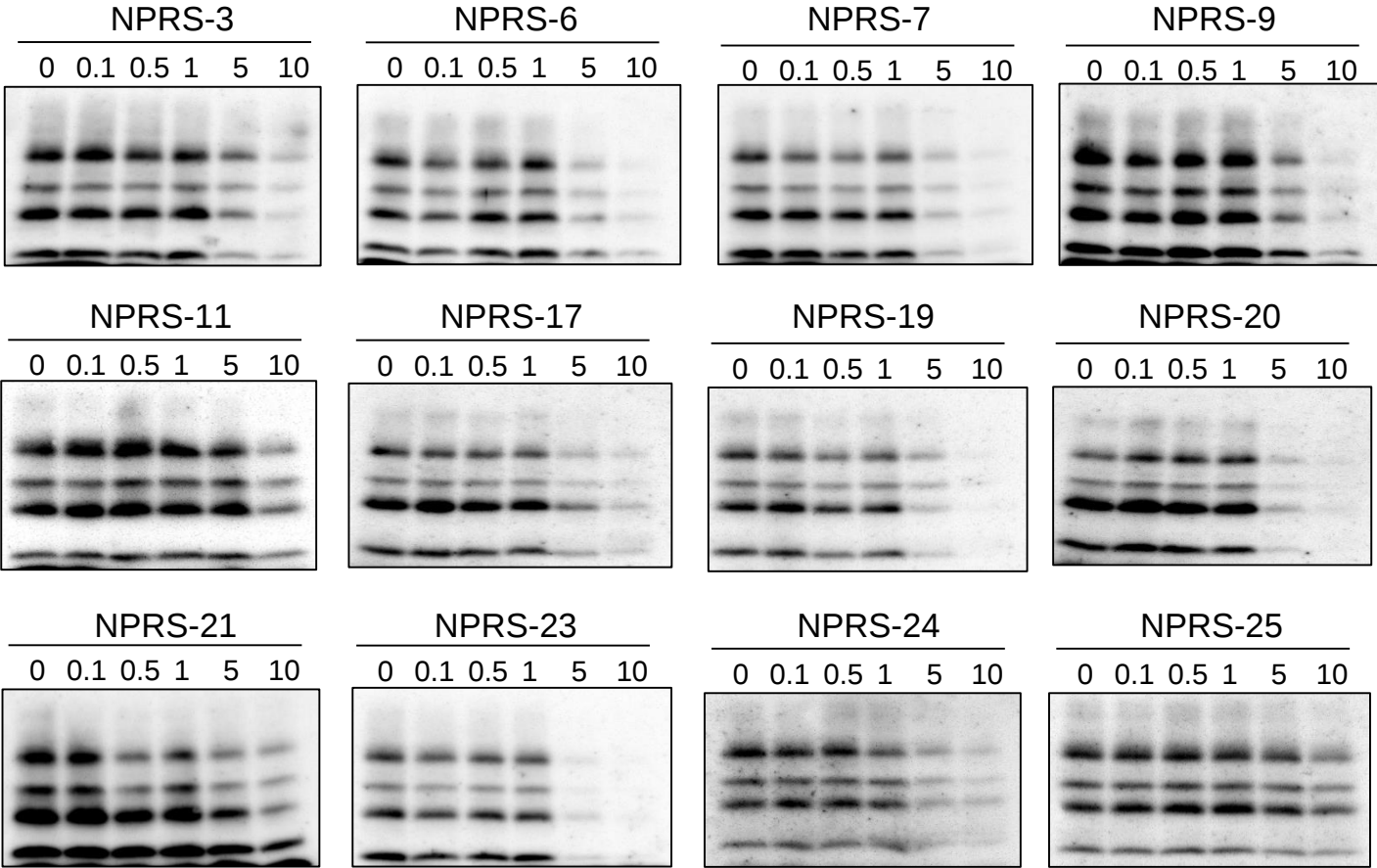
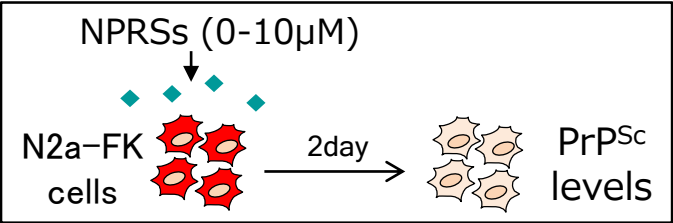


新規化合物への構造展開 (NPRS1-25)

構造上新規性があり, 且つ現在の化合物に比べ, 抗プリオン活性を上昇させる,
または同等の化合物を探索

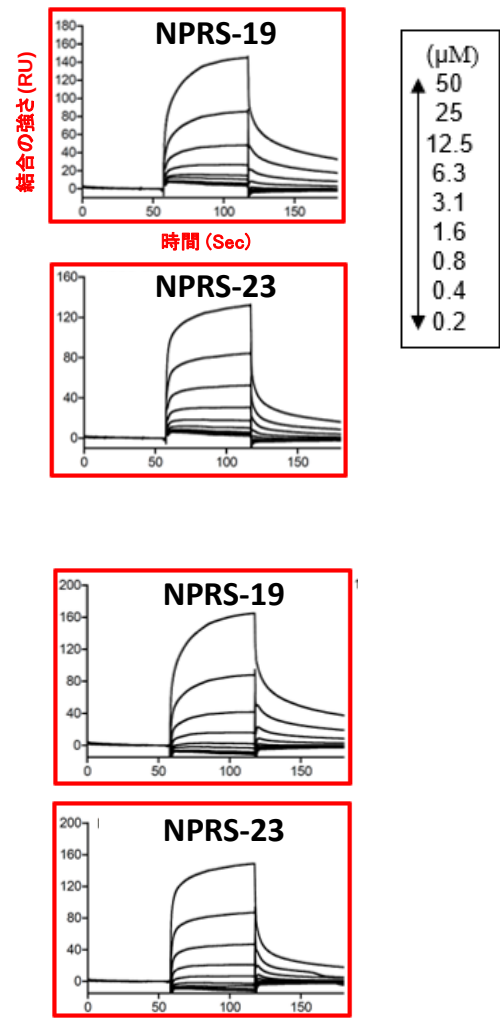
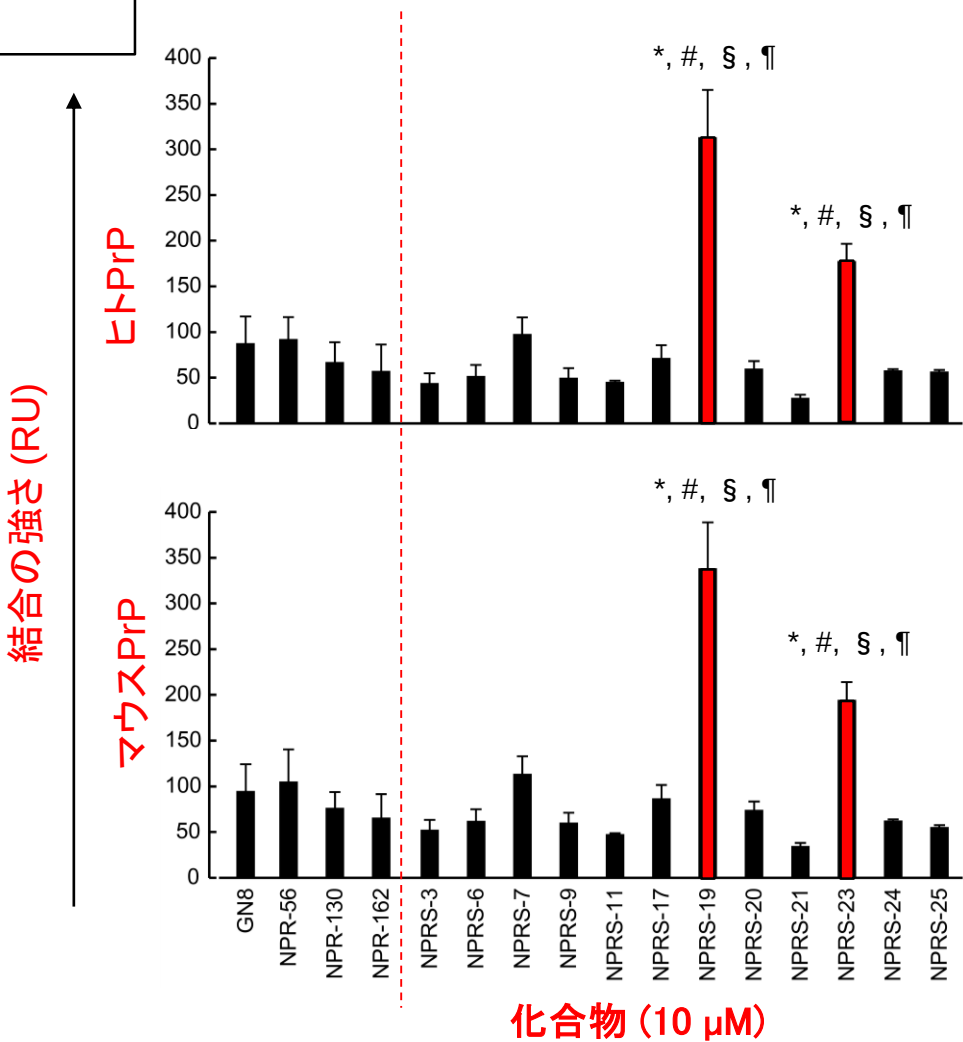
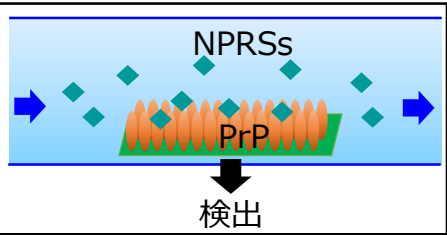


プリオン持続感染細胞の異常プリオン (PrP^{Sc}) に対するNPRSsの影響 (IC₅₀)



IC ₅₀ (μ M)	
GN-8 (Ebiomed. 2016)	6.7 $\pm$ 1.1
NPRS-3	1.9 $\pm$ 1.3**
NPRS-6	2.6 $\pm$ 1.9*
NPRS-7	3.1 $\pm$ 1.6*
NPRS-9	4.7 $\pm$ 0.7*
NPRS-11	7.2 $\pm$ 2.4
NPRS-17	5.5 $\pm$ 2.8
NPRS-19	3.1 $\pm$ 2.1*
NPRS-20	1.9 $\pm$ 0.6***
NPRS-21	7.4 $\pm$ 2.3
NPRS-23	1.7 $\pm$ 1.3**
NPRS-24	3.9 $\pm$ 1.5*
NPRS-25	8.2 $\pm$ 2.2

正常プリオンタンパク (PrP) に対する 結合親和性 (SPR解析)



*, #, \$, ¶ P<0.01 vs GN8, NPR-56, NPR-130, NPR-162 (明細書【図10】、【図11】、【図12】)

まとめ (新規化合物 : NPRS)

In vitroスクリーニング(NPRS)

- 結合性: (NPRS-19, -23)
プリオン蛋白との強い結合
- プリオン感染細胞: (NPRS-3, -6, -7, -9, -19, -20, -23, -24)
異常プリオンの産生抑制

今後の計画

In vivoスクリーニング

- 薬効薬理試験(マウス, カニクイサル)
- 動物への安全毒性試験, 中枢移行性試験

今後の方向性

- ライセンス
- 共同研究

新技術の特徴・従来技術 との比較

- 従来技術の問題点であった、抗プリオン活性、難水溶性を改善することに成功した
- ドラッグライクな抗プリオン活性を持つ独自の化合物を複数取得した
- バイオアベイラビリティーの向上が期待できる構造を有する化合物の適応により、プリオン病治療への貢献が期待できる

想定される用途

- 本発明を生かすためには、現在治療法のないヒトのプリオン病に適用することで稀少疾患の治療法の一助となるメリットが大きい
- プリオン病は人獣共通感染症であるため他の動物種への治療展開が期待できる
- また、本技術は他の神経変性疾患の創薬分野に展開することも期待される

実用化に向けた課題

- 現在，細胞レベルでの薬効評価済み．しかし，動物レベルでの評価が未解
- 今後，動物レベルの実験データを取得し，将来，治験に適用していく場合の条件設定を行っていく予定
- 実用化に向けて、動物レベルで効果が期待できるよう，今後も化合物の構造展開していく必要がある

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	化合物の薬効スクリーニングが完了	
現在	抗プリオン作用を有するドラッグライク な化合物合成が実現	
2年後	応用研究の充実（げっ歯類でのプリオン 病モデルにて効果を実証）	AMED橋渡し研究事業(preF)へ応募し、非臨床POC取得に必要な試験パッケージの策定を目指す
5年後	化合物の主要特性の評価（非臨床試験・ 安定性試験の実施）	参画企業とともにAMED橋渡し研究事業(シーズF, シーズB) へ応募し、非臨床試験段階でのPOC 取得を目指す
10年後	臨床試験の実施	参画企業とともにAMED橋渡し研究事業(シーズF, シーズC) へ応募し、臨床POC 取得を目指す

企業への期待

- 未解決の動物データの取得については、企業の参画により克服できると考えている
- 稀少疾患創薬開発に興味を持つ、企業との共同研究を希望
- プリオン病の創薬研究を行っている国内外の研究機関はごく僅かなため、稀少疾患治療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入は有効と思われる

企業への貢献, PRポイント

- 本技術ではドラッグライクな化合物の提供が可能のため, 稀少疾患創薬開発にする企業に対して十分に貢献できる
- 本技術の導入にあたり, 必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能
- 本格導入にあたってのプリオン研究に関する技術指導等が可能

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : プリオン病治療薬
- 出願番号 : 特願2020-549100
- 特許権者 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 石橋大輔, 西田教行,
水田賢志, 石川岳志

PCT出願(2020)

【国際出願日】 2019(令和1)年9月20日

【国際公開番号】 WO2020/059841

【名称】 Therapeutic agent for prion disease

【発明者】 Ishibashi Daisuke, Nishida Noriyuki, Mizuta Satoshi, Ishikawa Takeshi

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

T E L 092-871-6631

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp