

# AMED理事長賞

## 心筋梗塞時の心筋壊死を極小化する 迷走神経刺激カテーテル装置開発

### <受賞者>

朔 啓太（九州大学循環器病未来医療研究センター 助教）

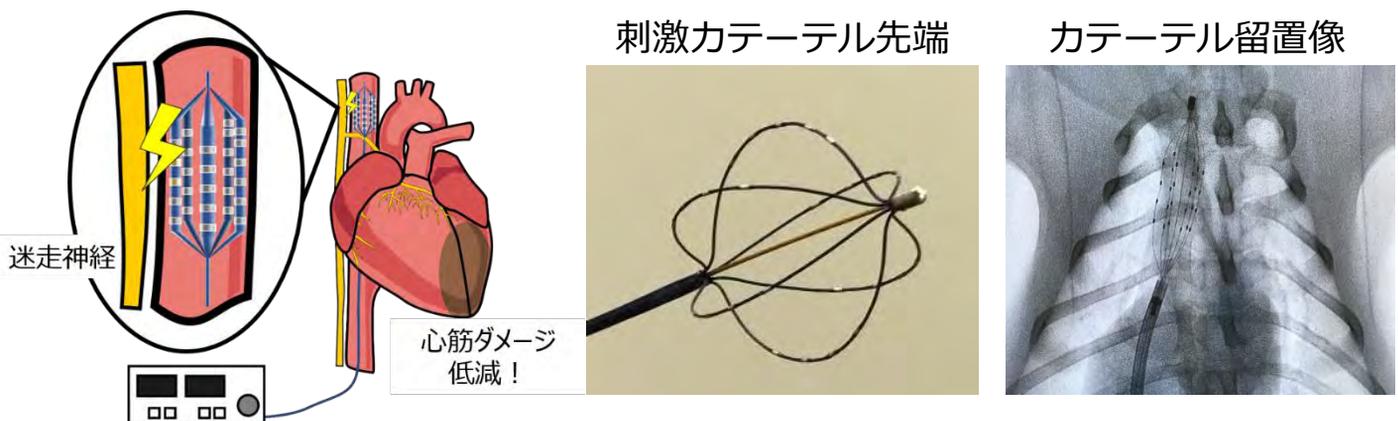
### <功績>

心筋梗塞急性期に迷走神経を電気刺激すると多面的な心臓保護効果を介し、虚血（組織に対する血液供給が不十分になること）による心筋のダメージを低減することができる。朔氏は、この絶大な効果を患者救済の手段とするために迷走神経刺激に特化したカテーテル装置を開発し、臨床応用への道筋を作った。

### <概要>

心不全は一度発症すると一部の進行がんと同程度に予後不良な疾患である。日本を含む先進諸国では、心不全患者が急増する「心不全パンデミック」の到来が大きな社会・健康問題となっており、心筋梗塞後心不全はその主要な要因である。現在の心筋梗塞治療は、カテーテルによる再灌流療法が最優先されるが、同時に迷走神経を電氣的に活性化させることで心筋ダメージが著明に抑えられることが近年明らかとなっている。本開発ではこの治療技術を臨床応用するためにニューロシューティカルズ社とともに上大静脈に並走する迷走神経を安定かつ安全に刺激できるバスケット型カテーテルの開発に成功した。製品としての仕様や臨床を想定したカテーテル使用方法などが絞り込まれたことから、特許戦略や薬事戦略などを並行して進め、実用化を目指す。心筋梗塞後心不全における先制的予防治療となる可能性をもつ革新的な医療機器開発である。

### <参考>



迷走神経刺激カテーテル装置。バスケット型刺激カテーテルと刺激装置で構成される。簡便な操作で留置でき、上大静脈に並走する迷走神経を安定的に長時間刺激することができる。現在、薬事承認を目指した非臨床試験を進行中。

# AMED理事長賞

## 酸素センシング機構を標的とした 安全性の高いがんの抗転移薬の開発

### <受賞者>

坂本 毅治（東京大学医科学研究所分子発癌分野 准教授）

### <功績>

坂本氏は、がんが転移を起こす際のがん細胞周辺の環境に着眼し、がん細胞の増殖・周辺組織への移動に関わる分子を見出すとともに、そのメカニズムを解明した。治療に難渋する再発・転移がんへの克服に向け、治療薬が待望されている“転移阻害薬”の創出に繋がる先駆的な研究を行い、多大な貢献を果たした。

### <概要>

がん細胞が遠隔臓器に転移するためには、血管内に漏れ出たがん細胞が、転移先臓器で血管外に出る必要がある。その際、低酸素状態を感知するHIF-1というタンパク質の働きが必要であることが知られていた。しかしながら、HIF-1の阻害剤は強い毒性を示すことから、薬剤への応用は困難であった。本研究では、HIF-1を活性化する分子としてMint3を見出し、Mint3が、がん細胞の増殖や血管外への移動を促進し、がんの転移や再発に対して重要な働きをしていることを世界で初めて発見した。Mint3を人工的に欠損させたマウスでは、がん細胞の血管外移動や組織への転移が飛躍的に抑制された。さらに、このマウスでは明らかな毒性が観察されず、Mint3を標的とする安全性の高い、新規「転移阻害薬」の開発に道を開いた。既にシーズ導出を目指した企業との共同研究が開始されており、転移や再発を抑制する新たなコンセプトである“転移阻害薬”の創出が強く期待される。

### <参考>

従来の標的候補因子：

酸素センシング分子 Hypoxia Inducible Factor 1(HIF-1)

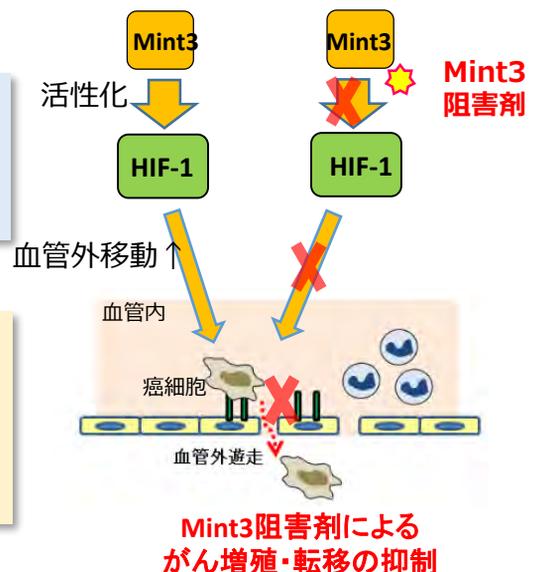
➡ HIF-1の直接阻害剤は毒性が高く薬剤応用は困難



### Mint3阻害剤：

HIF-1の直接阻害ではなく、Mint3を制御して「HIF-1の機能阻害」を示すことで、安全性が高く、強い抗腫瘍性を併せ持つ経口投与可能ながん“抗転移薬”の開発が可能 (Hara T et al., PNAS, 2017、Sakamoto T et al., Can Sci, 2017)

### Mint3阻害剤による抗腫瘍効果



# AMED理事長賞

## オキシトシン経鼻剤による自閉スペクトラム症中核症状への初の治療薬開発：脳画像／ゲノム解析の応用

### <受賞者>

山末 英典（浜松医科大学医学部精神医学講座 教授）

### <功績>

山末氏は、脳画像指標や表情・視線・声色など臨床的意義の高い指標の定量的評価法を用いて、経鼻投与オキシトシンの自閉スペクトラム症（ASD）治療効果の実証と効果発現機序の解明を進めた。その解析結果を基に、ASDの中核症状の初の治療薬としてオキシトシン点鼻剤の新規製剤の開発を推進中である。

### <概要>

ASDは100人に1人程度と高頻度に認められ罹病期間が長いこと社会的影響が大きく、治療法の確立が強く求められている。オキシトシン<sup>脚注</sup>は他者との信頼関係を築きやすくする効果などが報告されており、ASD治療効果の可能性が期待されている。

山末氏は、多施設検証試験を含む複数の自主臨床試験を主導し、ASD中核症状へのオキシトシン経鼻剤の有効性と安全性を検証した。その解析により、オキシトシン経鼻剤の有効性を示す上での課題を抽出した。1回1噴霧の経鼻投与で有効なオキシトシン製剤を産学連携により開発するなど、剤形や用量・用法、臨床試験デザインの改善や評価方法の新規開発などの対策を積み重ね、早期第II相試験を開始した。さらに、患者の脳機能画像の解析や動物実験により、オキシトシンがASD中核症状を改善するメカニズムの解明も推進中である。

**オキシトシン：** 脳下垂体から分泌されるホルモンで、従来より分娩促進や乳汁分泌促進作用が知られている。一方で男女を問わず脳内にもオキシトシン受容体が分布しており、脳への未知の作用に関心が持たれている。

### <参考> オールジャパンで挑む革新的な自閉スペクトラム症中核症状治療法の開発

#### 浜松医科大学

【共同研究機関】

北海道大学

東北大学

東京大学

早稲田大学

大阪大学

名古屋大学

九州大学

理化学研究所

帝人ファーマ

#### オキシトシンの臨床効果の証明 (初の医薬品としての開発研究)



改良型オキシトシン  
経鼻製剤を開発



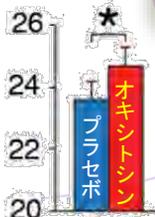
代謝・  
動態解析



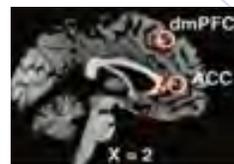
ゲノム解析  
による  
効果予測



表情や声色から相手の気持ちを  
読み取る「非言語的な認知」  
機能の定量評価法を開発



#### 症状改善メカニズムの解明 (次世代治療法の研究)



マルチモダリティ脳画像  
による治療効果の解析



モデル動物を用いた  
行動薬理学的解析  
分子生物学的解析

オキシトシン  
による  
ASD中核症状  
の改善

# AMED理事長賞

## 宿主免疫系による 病原性寄生虫感染症の制御機構の解明

### <受賞者>

山本 雅裕 (大阪大学微生物病研究所 教授)

### <功績>

山本氏は、最先端の寄生虫免疫学の研究から、トキソプラズマ原虫による感染症をモデルに、原虫感染症に対する防御機構、また、原虫による免疫抑制機構を解明した。これらの取組みは、原虫感染症克服のための新たな治療戦略に多大な貢献を果たすとともに、新しい微生物学、免疫学の領域を切り拓いている。

### <概要>

トキソプラズマ原虫は、土壌や水、食肉などを介してヒトに経口感染する。世界的には全人類の約1/3での感染が推測され、健常者が感染した場合には、顕在化しないか一過性に発熱する程度だが、免疫不全者では致死的となることもある。

山本氏は、病原性寄生虫トキソプラズマ原虫による感染を宿主免疫系が制御するメカニズム、また逆に高病原性トキソプラズマ原虫が宿主免疫系を抑制するメカニズムを、免疫学と寄生虫学を融合した最先端の寄生虫免疫学で明らかにした。

トキソプラズマは感染すると「病原体含有小胞」を作り、小胞内で増殖するが、同氏は、Gate-16分子がインターフェロンに依存して働く抗病原体因子GBPの発現を増強することで、小胞の破壊・内部の病原体の殺傷が起き、発病を抑えることを見出した。同氏による宿主自然免疫系のメカニズム解明は、創薬を含む感染症対策のためのシーズや新たな治療戦略の分子基盤を提供することが期待される。

### <参考>

宿主分子Gate-16 (ゲート16) の役割：  
インターフェロン誘導性の病原体排除の  
効率を大幅にアップする。

電子顕微鏡写真：  
「病原体含有小胞」に  
包まれたトキソプラズマ

