

中條・西村症候群の治療剤

ライセンス契約を受けていただき 本発明の実用化を目指していただける企業様を求めます。

疾患iPS細胞を利用したスクリーニングにより中條・西村症候群治療薬候補としてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を見出しました。

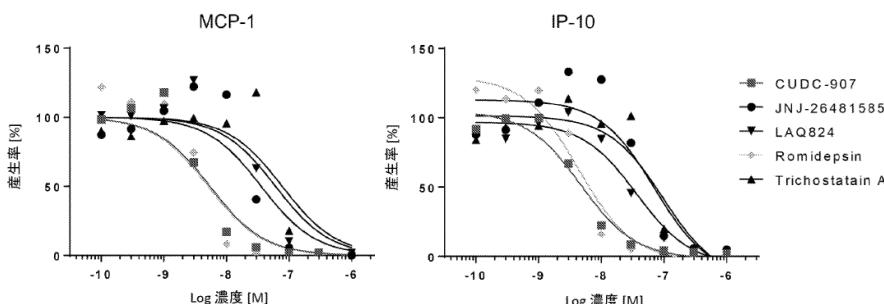
◆背景

中條・西村症候群（NNS）は、PSMB8遺伝子の変異によりプロテアソームの機能不全が起こる遺伝性疾患であり、日本全国でも患者は10数人という超希少疾患（難病）です。治療法としてはステロイド内服が行われていますが、脂肪萎縮や関節拘縮には効果がなく、特に乳幼児に対する副作用も重篤なことから、新規治療薬の開発が切望されています。

◆発明概要と利点

NNS患者から樹立したiPS細胞を単球の表現型を持つ細胞へと分化させ、TNF- α 及びIFN- γ で刺激し、誘導されるサイトカインやケモカインの産生量を比較したところ、NNS患者で過剰產生される炎症性ケモカインmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 及びinterferon γ -induced protein-10 (IP-10) の産生が増加していることが確認されました。

MCP-1及びIP-10の産生抑制を指標に、5,821個の化合物ライブラリーを対象に複数回のハイスループットスクリーニングを行い、最終的に4化合物が残りましたが、うち3化合物（CUDC-907、JNJ-26481585、LAQ824）はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤でした。これにHDAC阻害剤であるロミデプシン及びトリコスタチンAを合わせて、MCP-1及びIP-10の産生阻害効果を検討しました。いずれの化合物も濃度依存的に炎症性ケモカインの産生阻害効果が見られました（下図参照）



各化合物の50%阻害濃度（IC50）は以下のとおりです。

化合物	MCP-1 (nM)	IP-10 (nM)
CUDC-907	5.5	4.7
JNJ-26481585	36.0	70.6
LAQ824	61.0	36.7
ロミデプシン	5.1	4.3
トリコスタチンA	77.9	96.9

HDAC阻害剤がNNS疾患モデル細胞におけるMCP-1及びIP-10の過剰產生を抑制し、健常レベルまで低下させることを明らかにしました。

◆開発段階

細胞レベル（in vitro）で効果を確認済み。

◆適応分野

希少疾患治療薬

◆発表状況

Stem Cells Translational Medicine 10, 455–464 (2021)
doi:10.1002/sctm.20-0198

◆特許権

特許第7709752号

「中條・西村症候群の治療剤」
出願人：国立大学法人京都大学

◆希望の連携形態

- 実施許諾契約
 - オプション契約
- ※本発明はまだ特許登録されておりません。

◆お問い合わせ先

京都大学産学連携担当

株式会社TLO京都

〒606-8501

京都市左京区吉田本町

京都大学国際科学イノベーション棟3F

(075)753-9150

licensing_ku@tlo-kyoto.co.jp

