

ファブリー病の新規治療薬の開発

プロジェクト
責任者

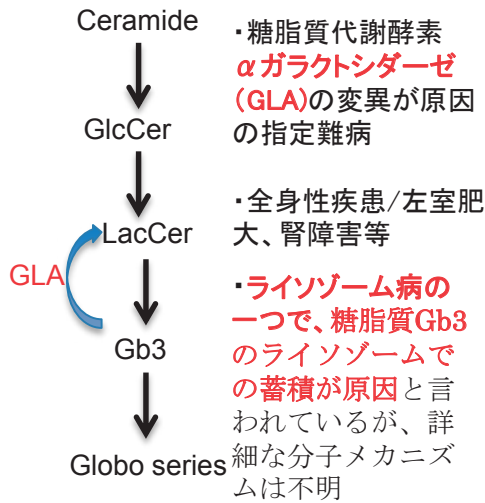
大阪医科薬科大学医学研究支援センター

教授 朝日 通雄

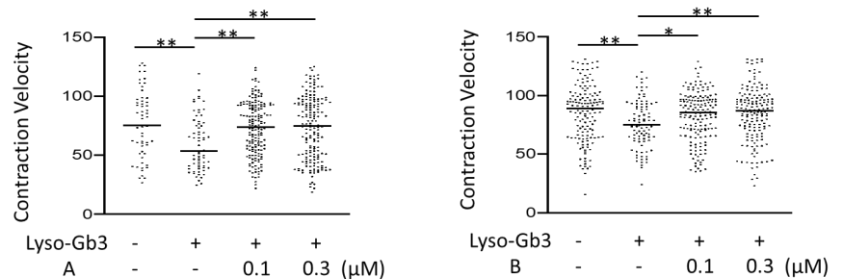
プロジェクト概要

クロロキン誘導体が、ライソゾーム内に蓄積した糖脂質Gb3により生じる心機能低下や心肥大を抑制することを見出した（特許申請済）。しかし、臨床的にはクロロキン誘導体による心毒性等が報告されている。そこで、本研究では、大阪大学の創薬等支援技術基盤プラットフォーム（BINDS）が保有する化合物ライブラリーを用いて、クロロキン誘導体と同じように、Gb3によるライソゾーム機能の低下を抑制する小分子化合物を選別し、2つのリード化合物A, Bを得た。ファブリー病の病態を有するiPS細胞由来心筋細胞を用いてそれらのリード化合物の有効性を検討したところ、有意に心機能の改善が認められた。ファブリー病の動物モデルを用いて有効性を検討し、新規な作用機序を持ち、かつ安価なファブリー病治療薬を開発する。

ファブリー病とは？



リード化合物A, Bによる心筋異常の緩和(ファブリー病の病態を有するiPS細胞由来心筋細胞を用いた検討)



Data were collected from ten independent experiments. *P<0.05, **P<0.01 by one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

酵素補充療法がすでに存在するが、高価であり、しかも薬効が不十分なケースがある。
⇒新規薬剤の必要性

対象疾患

ファブリー病だけでなく、その他のライソゾーム病やアルツハイマー病のようなライソゾームの異常が病態に関与する疾患

リード化合物A及びBについての特許を出願した後、それらの作用機序を検討し、並行してファブリー病マウスモデルを用いてその薬効を評価していく予定である。対象疾患は、ファブリー病だけでなく、その他のライソゾーム病に広がる可能性を秘めている。

New drug discovery for Fabry disease

Principal Investigator

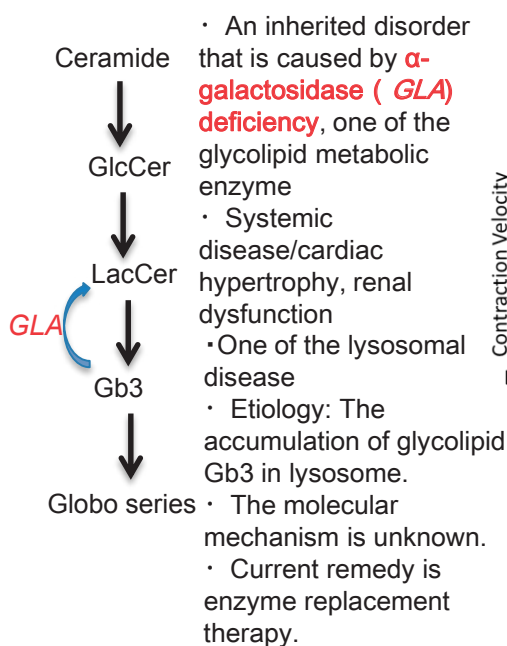
Center for Medical Research & Development,
Osaka Medical and Pharmaceutical University

Professor Michio ASAHI

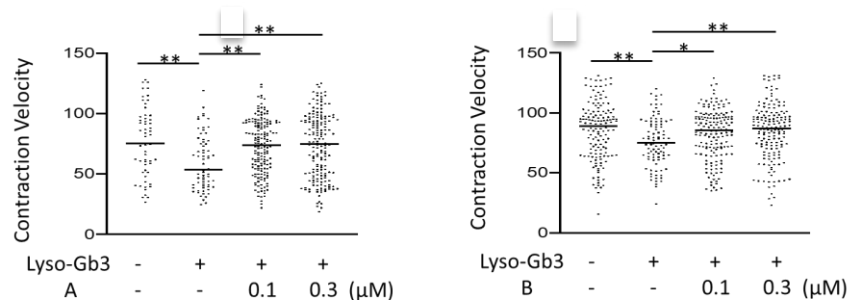
Project Outline

We found that chloroquine derivatives reduced cardiac dysfunction and hypertrophy caused by glycolipid Gb3 accumulated in lysosomes (Patent applied). However, the chloroquine derivatives is reported to have some side effects such as cardio-toxicity. Using chemical library possessing in Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research (BINDS) in Osaka University, we found two lead compounds which ameliorates lysosome function like chloroquine derivatives. We verified the efficiency using Fabry disease model of iPS-derived cardiomyocytes. We will investigate the efficacy of the two compounds in animal models of Fabry disease to proceed to clinical trial and develop a novel and inexpensive therapeutic agents for Fabry disease.

What is Fabry disease?



The amelioration of cardiac parameter by lead compounds, A and B, in Fabry disease model of iPS-derived cardiomyocytes.



Data were collected from ten independent experiments. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ by one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

Enzyme replacement therapy is very expensive, and is sometimes ineffective.
⇒ Necessity of new drug discovery

Target disease

Fabry disease, possibly the other lysosome disease.

After patent applications, we will examine the molecular mechanism of action for the lead compounds. In parallel with that, we will examine the efficacy of lead compounds, A and B, using a Fabry disease mouse model to proceed to clinical trial. Although the target is Fabry disease, it might be expanded to the other lysosome diseases.