

提供機関名	: 国立精神・神経医療研究センター
研究責任者名、所属	: 荒木 敏之（神経研究所疾病研究第五部）
連絡担当者名、所属	: 奥田 美奈子(TMC BD 室)
電話番号、Email	: m.okuda@ncnp.go.jp
機関管理番号（任意）	: 1

1. 業種・適用分野

中枢及び末梢神経障害（神経外傷、神経変性疾患、緑内障、脳梗塞等の軸索変性を伴う疾患）

2. 研究・発明のタイトル

SARM1（Sterile alpha and TIR motif-containing protein 1）阻害による神経保護剤

3. 研究・発明の概要

SARM1 は神経細胞に広範に発現し、神経変性開始に伴って活性化して nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) を分解します。NAD はミトコンドリア電子伝達系の補酵素としてエネルギー産生に不可欠であり、NAD 枯渇は軸索変性・細胞死を惹起します。SARM1 欠損マウスは神経傷害、脳虚血、神経変性疾患など多様な神経疾患モデルにおいて神経変性が強く抑制されることから、SARM1 阻害は多様な神経疾患に対して神経保護的治療効果を発揮する可能性があります。本開発では、予防的投与も可能であることなどから化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）を当初の対象疾患として開発を進めてきました。

4. 成果

1) 化合物の展開：

これまでに初期化合物をもとに数百の展開化合物を作成し、培養神経細胞を用いたワーラー変性*1培養モデルによる神経保護活性のスクリーニングを実施してきました。手法は図1のようなもので、マウス後根神経節（DRG）神経細胞の初代培養（Explant culture）を行い、細胞体部分から神経突起が放射状に伸びた後に細胞体部分を切除することにより突起のワーラー変性を誘導します。変性の進行は神経突起の位相差画像から自動解析により計算できます。我々の化合物の主たる細胞毒性の発現機序がNAMPT*2阻害であるため、NAMPT 阻害活性は別途測定し、また細胞毒性として DRG explant culture においてワーラー変性を誘導せずに培養している神経細胞に化合物を投与して軸索変性が生じる濃度を毒性濃度とする試験を併せて実施し、有効濃度と毒性濃度が十分乖離している化合物を選択しました。

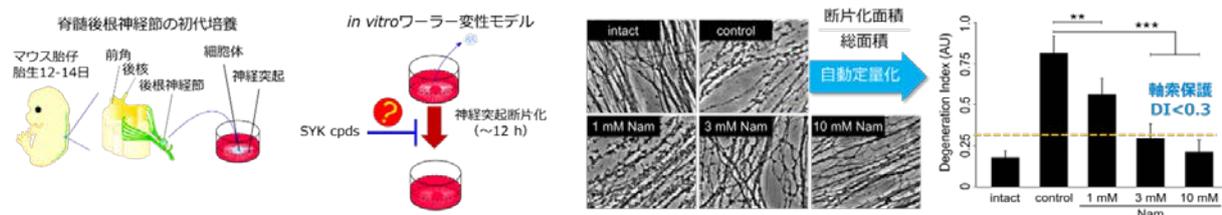


図1. マウス後根神経節初代培養を用いたin vitro ワラー変性モデル(左)。位相差画像から軸索変性状態の定量化(右)。

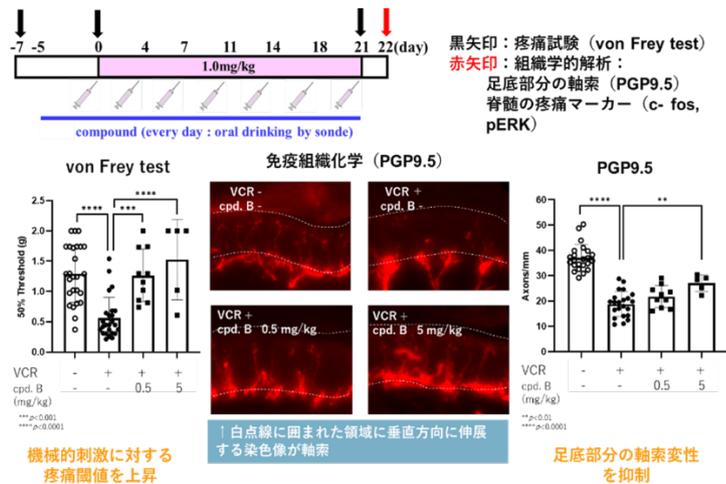
* 1 ワラー変性：神経軸索傷害後に傷害部位より遠位側で観察される軸索変性。中枢・末梢神経で共通する機序により制御されている。

* 2 NAMPT (Nicotinamide phosphoribosyltransferase)：NAD 合成反応系の律速酵素

新規公開情報紹介シート（公開情報）

2) マウス CIPN モデルにおける評価：

培養神経細胞を用いた上記のスクリーニングにおいて高い有効性を示した化合物については、マウス CIPN モデルに対する投与により有効性を確認しました。代表的な開発化合物による有効性の評価は、



神経原性疼痛の行動試験 (Von Frey test)、足蹠真皮における Nerve ending の残存レベルの確認 (PGP9.5 免疫組織染色)、疼痛伝導系の活性化の指標として脊髄後角での ERK リン酸化レベルと c-Fos 発現細胞数の低下の確認によって行っています。

また、図 2 のような抗がん剤投与開始前に開発化合物の投与を開始する「化合物による CIPN 予防効果」に加え、開発化合物は「治療的効果」も持つことも確認

図2. マウスCIPNモデルに対する開発化合物による疼痛抑制効果

認しています。治療的効果の実験例では、抗がん剤投与開始後 14 日目から開発化合物を投与した場合に、開発化合物の投与開始後に Von Frey test における疼痛過敏性が強く抑制され、免疫組織化学的解析による疼痛マーカーの改善も観察されました。

3) 開発化合物の作用機序検討：

これまでに、化合物が細胞内で代謝され活性代謝物となり SARM1 を阻害することを示唆するデータを取得しています。主な開発化合物については、マウスにおける体内動態も評価しており、経口投与により中枢神経系への高い移行性があることを確認しています。

5. 今後の研究・開発予定

SARM1 を創薬標的とするに相応しい適応症を選択し、開発を進めることが課題であり、そのためのパートナーシップを模索しています。

6. 本技術の特徴、企業へアピールしたい点

競合他社の SARM1 阻害化合物はいずれも、まず SARM1 自身による塩基交換反応により SARM1 阻害活性を持つ活性代謝物に変換されることがわかっています。一方、我々の開発化合物も細胞内代謝を受けることにより阻害活性代謝物となりますが、SARM1 には依存しない反応を介するため、SARM1 活性が低い状態で緩徐に進行する神経変性に対しても強く神経保護活性を示すことが期待されます。

競合他社が開発した塩基交換反応を介した SARM1 阻害化合物は、低濃度では SARM1 を逆に活性化してしまうことを問題視する論文が出ていますが、我々の開発化合物はそのような SARM1 活性化効果を示さないことを確認しています。

希望する提携の種類	特許出願のライセンスイン及び共同開発
特許出願の有無のみ	有（化合物ベースの出願が 2 本あります：2 本とも未公開）
関連特許出願の有無	特になし
学会発表・論文投稿の有無・予定	未定
共同研究の有無	アカデミア及び製薬企業と共同研究を進めておりましたが、2025 年 4 月以降はアカデミアのみ共同研究体制となります。