



事業概要書

5/26/2019

ASD series

自閉スペクトラム症（以後、ASD）は根本的治療薬の無い疾患である。株式会社スカイシーファーマ（以後、SSP）は以下の3つの基本戦略により事業展開を行っている（ASD series）。

1. 世界初の自閉スペクトラム症治療薬を開発する（長期持続型オキシトシン類縁体）
2. 治療薬開発のための動物モデル CD38 ノックアウトマウスモデルを用いる（自閉症モデルマウス）
3. オキシトシンの測定キットを作る（測定キット）

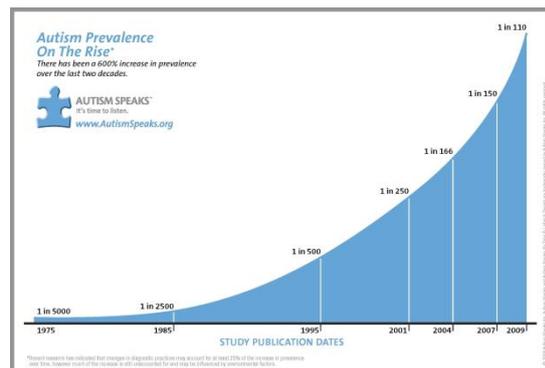
背景

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; ASD）は2013年に改訂された精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders-V; DSM-V）よりそれまでのDSM-IVに定義されていた自閉症だけでなく、小児自閉症やアスペルガー症候群などのサブカテゴリーを含む広汎性発達障害を含むものとして定義された。DSM-IVまでは自閉症の特徴としていわゆる「ウィングの三つ組みの障害」1. 対人関係の障害（社会性の障害）、2. コミュニケーションの障害（言語機能の発達障害）3. イマジネーションの障害（こだわり行動と興味の偏り、固執性）とされてきたが、アスペルガー症候群の診断基準である早期の言語発達が正常であることの要求より、DSM-Vではこの診断基準が削除された。最近まで自閉症スペクトラム障害という言葉がよく用いられていたが、最近では自閉スペクトラム症という言葉に代わってきている。本概要書では以後自閉スペクトラム症をASDと表記する。ASDに関する論文は1975年から急速に拡大している。

[Autism and Developmental Disabilities

Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators, 2008]よりASD患者が増加している原因として診断基準や社会的認知度の向上等の社会的要因に加えて、出生時の両親の高齢化等の生物学的要因の関与が指摘されているが[Weintraub, 2011]、十分な説明はなされていない。日本国内でも人口の約1%以上にのぼる患者が存在すると考えられている。

今日、ASD治療薬として用いられている医薬品は統合失調症のリスペリドン（商品名リス





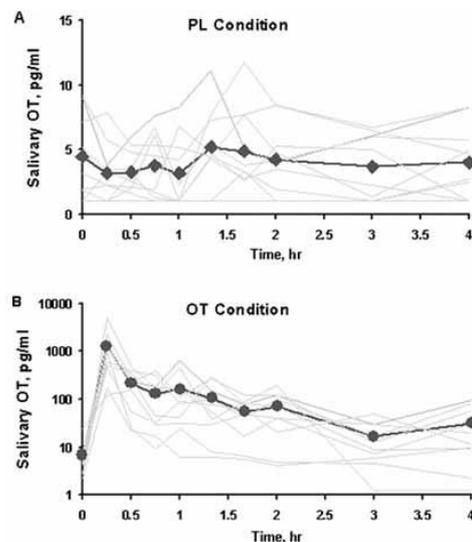
パダール)、アリピプラゾール (商品名エビリファイ)、ナルコレプシー治療薬のメチルフェニデート (商品名リタリン)、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などである。しかしながら、例えばリスペリドンは「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」を適応疾患としているが、いわゆる「ウィングの三つ組みの障害」のうち、コミュニケーションの障害 (言語機能の発達障害) を根本的に改善する治療薬は見いだされていない。

オキシトシンとは

オキシトシンは脳下垂体後葉抽出物の生理活性作用が 1928 年に子宮収縮作用を主とする成分 (オキシトシン) と血圧上昇作用を主とする成分 (バソプレッシン) に分離されたことで初めて認知された。その後、1949 年に向流分配法により純品として分離され、1953 年に 9 つのアミノ酸よりなるペプチドとして同定された。オキシトシンはオキシトシン遺伝子 (OTX gene) より発現されオキシトシンキャリアータンパク質である neurophysin I を含む非活性なプレカーサータンパク質として分泌され、その後、peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM) により加水分解を受けて、活性なオキシトシンとなる。オキシトシンは当初、その発見の経緯から乳腺や子宮といった末梢性の効果に科学的興味の重点が置かれていたが、2005 年の社会実験で信頼性ゲームにより、対人関係において効果があることが示された (Kosfeld, Nature, 435, 673, 2005)。また、近年になってオキシトシンの中枢性の効果に対して特に自閉症患者において効果を示す可能性が指摘され始めている。前述のようにオキシトシンは非常に古くに見いだされた生体内のホルモンであり、オキシトシンそのものを新薬として開発するのが一番簡便ではあるが、知的財産権の面からも非常に困難である。加えて、オキシトシンを静脈注射した場合は速やかにオキシトシナーゼにより代謝され排泄される。排泄率の半減期は 6 分程度であり 20 分で 90% 程度が尿中排泄される。

また、現在アメリカで用いられているオキシトシンの経鼻スプレーでは約 1 時間半~2 時間 (上図、唾液中のオキシトシン濃度、黒太線: 平均、黒細線: 個々) で定常状態へ戻ってしまう。現在の臨床試験の多くは、朝夕 2 回の投与であり、オキシトシン濃度は、日中のほとんどの時間帯が、定常状態であることを示唆している。

以上のようにオキシトシンそのものを治療薬として開発するにはいくつかの問題点があるため SSP では、より生体内で安定性を示すオキシトシン類縁体の研究開発を行うことにした。





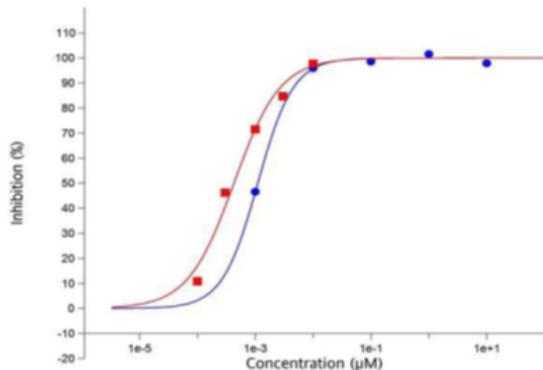
事業展開

1. 世界初の自閉スペクトラム症治療薬を開発する（長期持続型オキシトシン類縁体）

金沢大学の東田特任教授は2007年にオキシトシンの分泌不全を起こすCD38ノックアウトマウスが自閉症様症状を示すことを見出し、Natureに投稿した（Nature, 446, 41, 2007）。この論文のマウスモデルに類似したマウスモデル、CD157ノックアウトマウスを用いて北大の周東教授との共同研究でLOT-1を見出した（Brain Science, 5, 3, 2015）。

この成果は特許として公開され（WO 2016 002926A1）、SSPのリード化合物となっている。SSPでは、LOT-1をリード化合物として多くのオキシトシン類縁体を作成した。

また、新たな発想を基に多くのオキシトシン類縁体の合成に着手し、いくつかの化合物で期待される効果を見出した。



Compound Name	IC ₅₀	K _i	nH _i
● SSP-15-1263 (1193861)	1.10 µM	0.36 µM	1.42 ^µ
■ Oxytocin	0.43 µM	0.14 µM	1.09 ^µ

Compd ID	IC ₅₀ (Binding, nM)	Antagonistic activity (@ 100 nM)	Compd ID	IC ₅₀ (Binding, nM)	Antagonistic activity (@ 100 nM)
SSP-15-00036	6.87		SSP-15-01302	12.5	1 %
SSP-15-01263	1.10		SSP-15-01305	10.9	91 %
SSP-15-01169	55.0	5 %	SSP-15-01307	18.0	34 %
SSP-15-01300	13.8	97 %	SSP-16-46601	67.0	-
SSP-15-01301	10.2	0 %	SSP-16-46603	43.0	-

SSP-16-46601 および SSP-16-46603

これらの中で、有望な2つ化合物（SSP-16-46601 および SSP-16-46603）を見出した。In vitro 試験では Binding assay、Functional assay とともに強力なアゴニスト活性を示し、オキシトシン受容体と類似の受容体であるバソプレッシン受容体に対してはほとんど活性を

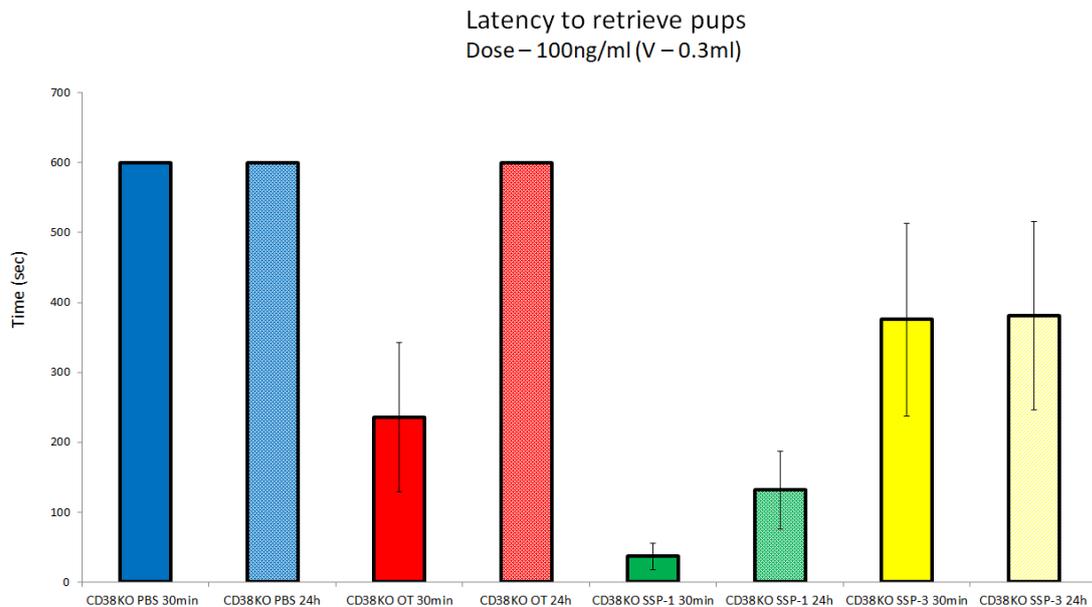


示さない選択的な化合物であることが分かった。

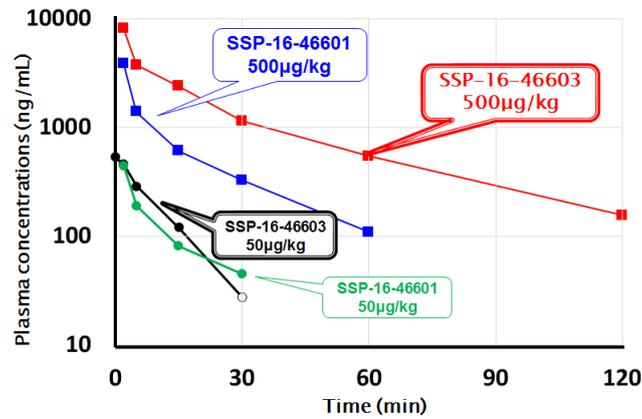
Item ID	OXT		
	Ki (nM)	EC ₅₀ (pM)	Ex vivo (%) @0.3 μM
SSP-16-46601	22	42.7	87
SSP-16-46603	14	116.1	97

Item ID	V1a		V1b		V2	
	IC ₅₀	EC ₅₀ (pM)	IC ₅₀	EC ₅₀ (pM)	IC ₅₀	EC ₅₀ (pM)
SSP-16-46601	>10,000	>100,000	>10,000	N.D.	>10,000	N.D.
SSP-16-46603	3,400	54,560	>10,000	N.D.	>10,000	N.D.

In vivo 試験では CD38 ノックアウトマウスの retrieve pups test においてオキシトシンが短期的な活性しか示さないのに対して、SSP-16-46601 および SSP-16-46603 では 24 時間後でも優位な効果を示すことができた。



この2つの化合物はラットへの尾静脈投与において明確な分布相、消失相を示した。



特に SSP-16-46603 は 500 µg/kg では 120 分後においても十分な濃度で観測され薬理活性を示すことの根拠と考えられる。

2. 治療薬開発のための動物モデル CD38 ノックアウトマウス、ICR マウスを作製する (自閉症モデルマウス)

自閉症を動物実験で再現し、その治療効果を予想することは非常に困難である。現在までにいくつかの自閉症様症状を示すモデルマウスが開発されている。

疾患	概要	論文
CD38 ^{-/-}	CD38 ^{-/-} マウスは社会的コミュニケーション障害を起こすが、この障害は CD38 を介してオキシトシンの分泌作用が低下することに起因すると考えられる	Nature 446, 41, 2007
Human chromosome 15q11-13	ヒトの染色体 (第 15 染色体長腕 15q11-13)、マウスでは第 7 染色体がこれに当たるがこの染色体の部分的重複が自閉症用作用を示した	Cell 137, 1235, 2009
Shank3B ^{-/-}	Shank3B ^{-/-} マウスが毛づくろいの反復行動を示す	Nature 472, 437, 2011
Cntnap2 ^{-/-}	Cntnap2 ^{-/-} マウスは常同行動やこだわり行動を示し、その行動はリスペリドンで rescue される	Cell 147, 235, 2011
Ext-1 ^{-/-}	Ext-1 はヘパラン硫酸の伸長作用を行う酵素であるが、この Ext-1 ^{-/-} マウスは自閉症様作用を示す	PNAS 109, 5052, 2012



Shank2 ^{-/-}	Shank2 ^{-/-} マウスは社会的コミュニケーション障害を起こすが、その作用は mGluR5 のモジュレーターである CDPPB で回復する	Nature 486, 261, 2012
Scn1a ^{+/-}	Homozygous Scn1a ^{-/-} マウスは致死であるが、Heterozygous Scn1a ^{+/-} マウスは生存可能で社会的交流に障害を持っており、GABA 神経系に障害を持っている	Nature 489, 385, 2012
Shank1, 2, 3	Shank1, 2, 3 といった Shank family protein の欠損はいずれも ASD や特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) を示す。NMDA、AMPA、mGlu 受容体といったグルタミン性シナプスが集中している部分で Shank family は直接的、間接的に関与している	Neuron 78, 8, 2013
Acetylcholine and Kynurenic acid	BTBR マウスにおいて前頭前野のアセチルコリンおよびカイニン酸の上昇が ASD の症状を改善する	Plos 8, e2189, 2013

自閉症の創薬に関する総説は Trends in Pharmacological Science 33, 669, 2012、Journal of Medicinal Chemistry 60, 9114, 2017 に詳しい。

これまでの知見から自閉症の根本原因は遺伝子変異による神経疾患という考え方が大勢を占めるようになってきた。特に、Shank family を争点とする GABA もしくは Glutamate といった神経興奮、抑制系をつかさどることによる疾患ととらえられつつある。

これらの基礎的知見から SSP はコミュニケーションの障害（言語機能の発達障害）を改善する治療薬開発のためのモデルマウスとして CD38 ノックアウトマウス、ICR マウスを選択した。

CD38 ノックアウトマウス

CD38 ノックアウトマウスは前述したように脳内のオキシトシン分泌が低下しているマウスである。これは CD38 ^{-/-} がサイクリック ADP リボース (cADPR)、リアノジン受容体を介してオキシトシンの分泌が低下すると考えられている。オキシトシンとコミュニケーションの障害（言語機能の発達障害）を改善する臨床像とを関連づける論文は多く存在するが、動物モデルでこの臨床像を反映したモデルはほとんどなく、オキシトシン類縁体を ASD 治療薬として開発するためには重要なモデルであると考えられる。

ICR マウス

ICR マウスは自然界に存在するマウスである。社会的コミュニケーションを検証するいく



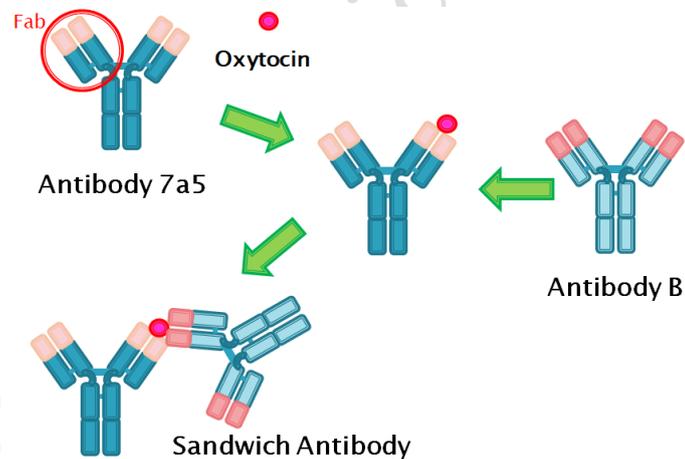
つかのモデルが開発されてきている。特に **retrieve pups test**、**3-chamber test** を用いるモデルはマウス同士のコミュニケーションを尺度としたモデルでオキシトシンが効果を示すことが分かってきた。SSP は金沢大学と共同研究を行い、SSP-16-46601 および SSP-16-46603 の効果を調べている。

3. オキシトシンの測定キットを作る (測定キット)

オキシトシンは古典的な生体内ホルモンであるが簡易で迅速に定量的な評価を行うことは現在でも困難である。

また、オキシトシンの生体内濃度と ASD との関係はあると言う報告とないと言う報告があり判然としない。東京大学、金沢大学、福井大学、名古屋大学の 4 大学でオキシトシンの自閉症に対する大規模臨床試験が行われたが、オキシトシンの生体内濃度およびその変化などは測定されておらず、投与したオキシトシンによって自閉症が改善したのかどうか定量的な結果を得ることは困難である。

SSP では、SSP-16-46603 の臨床試験を行う前に、オキシトシンの迅速・簡易測定を行う測定キットの作成を行い、ASD 患者の臨床リクルートの際にオキシトシンの濃度が低位な患者の選択を行い、治療薬の投与によってコミュニケーションの障害に対して有意に改善するかどうか定量的なデータを取得することを計画している。



現在オキシトシンの測定キットはすでいくつか販売されているが、既存の EIA のキットは競合法によって測定されていることから、生体サンプルの前処理や使用する抗体の質によってそれぞれの研究グループの測定濃度の結果が 10 倍～100 倍異なっている。この事はそれぞれの研究グループで測定された相対値にはある程度の信頼度があるものの、臨床現場で使用するには再現性に欠けると言える。加えて、上記の EIA 法は終夜の反応が必要となり、より簡便な測定系の確立が求められる。

このような問題点を克服するために SSP では現在、オキシトシンに対するサンドイッチ抗体の作成を進めており、この抗体を用いて臨床現場で簡易迅速に測定できる再現性の高い測定キットの開発を行う予定である。

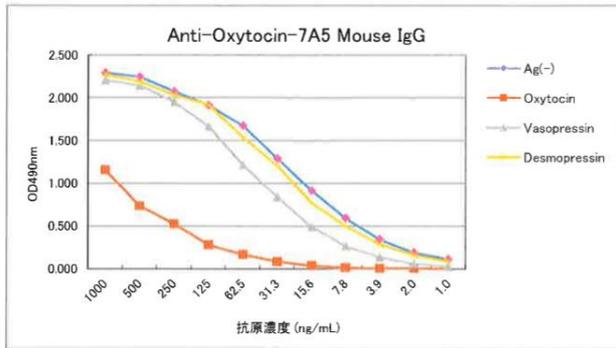
SSP では最近になって抗オキシトシンモノクローナル抗体 (抗体 7a5) を作成することに成功した。

この抗体は ELISA 法でオキシトシンに対して抗体として機能することが確認されており、

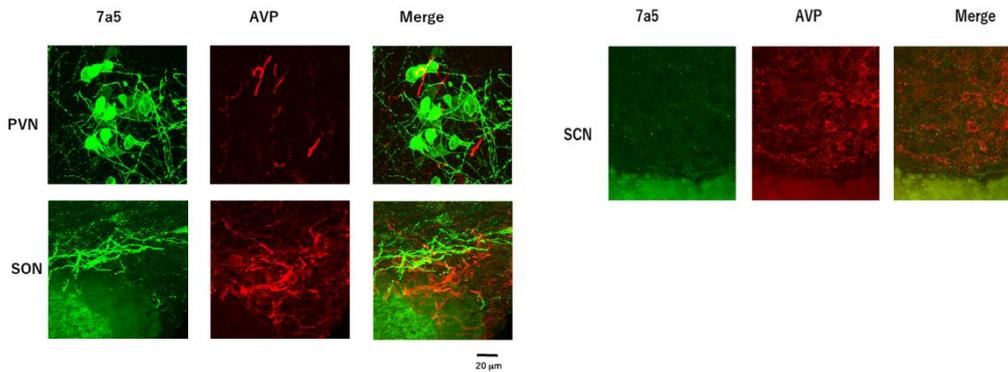


SkySea Pharmaceutical Inc.

バソプレッシンとの選択性についても十分に機能することが分かった。



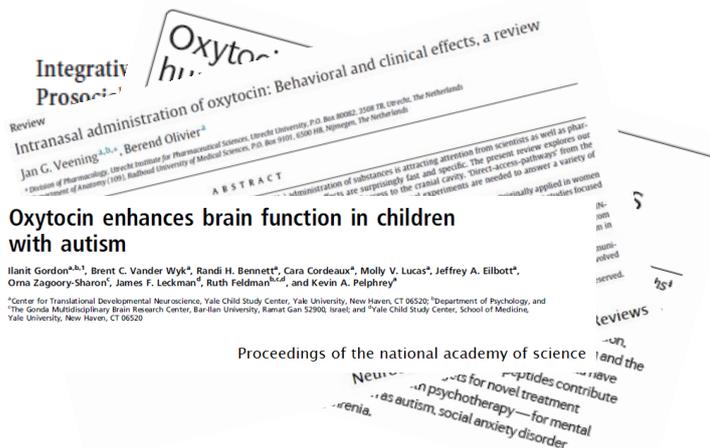
またこの抗体は免疫染色試験で室傍核 (PVN)、視索上核 (SON) のオキシトシン分泌細胞を染め、ほとんどオキシトシン分泌細胞のない視交叉上核 (SCN) を染めないことが分かった。



今後抗体 B を取得しサンドイッチ抗体を作成後、測定キットの作成を予定している。測定キットは治療薬が臨床入りした場合の患者のリクルートとして用いるが臨床試験の結果より、自閉症とオキシトシン濃度との関連が強く示唆された場合にはコンパニオン診断としての利用を図る。

臨床論文

オキシトシンが ASD 患者に効果を示したと言う臨床論文は多く見られる (Nature Review Neuroscience 12, 524, 2011, Journal Neuroscience 32, 14109, 2012, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 23, 123, 2013, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 37,





1445, 2013, Proceedings of the National Academy of Science 110, 20953, 2013)。

現在、多くのオキシトシンの経鼻スプレーでの臨床研究が盛んになってきているが、現時点では臨床第1相試験が行われている段階である。

ASD を適応疾患とする臨床開発状況

現時点（2019年4月23日）では、自閉症あるいは ASD で臨床試験が行われているのは 781 件、うち薬物を使用している臨床研究は 208 件（残りは心理療法など薬物が絡んでいない）、その中で企業が主体となって臨床開発を行っているのは 48 件である（clinicaltrial.gov 参照）。

48 件の内代表的な臨床開発状況を下記にまとめた。

臨床ステージ	臨床薬物	作用機序	開発企業
Ph IV	アリピペラゾール	ドーパミン系安定剤	BMS
	アトモキセチン	SNRI	イーライリリー
	リスペリドン	セロトニン／ドーパミン受容体アゴニスト	J & J
Ph III	アルバクロフェン	GABA-B 受容体アゴニスト	シーサイド製薬
	アリピペラゾール	ドーパミン系安定剤	BMS
	CM-AT	キモトリプシン摂取	キュアマーク
	ルラシドン	D2、5-HT2A、5-HT7 受容体アンタゴニスト	スノビオン
	パロパプタン	V1a 受容体アンタゴニスト	ホフマンロッシュ
	リスペリドン	セロトニン／ドーパミン受容体アゴニスト	J & J
	パリペリドン ブメタニド	リスペリドン活性代謝物 NKCC1 阻害剤	J & J 三共
Ph II	JNJ-42165279	FAAH 阻害剤	ヤンセン R & D
	アルバクロフェン	GABA-B 受容体アゴニスト	シーサイド製薬
	アリピペラゾール	ドーパミン系安定剤	BMS
	GWP42006	カンナビジオール類縁体	GW リサーチ



	メマンチン	NMDA 受容体アンタゴニスト	フォレスト
	NNZ-2566	トリペプチドアナログ	ノイレン製薬
	RG7314	V1a 受容体アンタゴニスト	ホフマンロッシュ
	EPI-743	ビタミン E 類縁体	エジソン製薬
Ph II/I	オキシトシン	オキシトシン受容体アゴニスト	オプティノーズ
Ph I	サーカディン	メラトニン受容体アゴニスト	ニューレム製薬
	バロパプタン	V1a 受容体アンタゴニスト	ホフマンロッシュ
	RO7017773	GABA- α 5 モジュレーター	ホフマンロッシュ
	ルラシドン	D2、5-HT _{2A} 、5-HT ₇ 受容体アンタゴニスト	スノビオン

多くの薬物は既存の薬物の適応拡大であり、前述の自閉症モデルマウスの文献も多くはこれらの薬物開発のサポートと考えられる。