

神経再生促進物質LOTUSの補充療法 で神経変性疾患の病態を改善する

公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科
脳神経内科学・脳卒中医学教室
特任教授 竹居光太郎

2025年10月28日

従来技術とその問題点

アルツハイマー型認知症（AD）や筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患では、脳や脊髄の神経細胞が徐々に失われて様々な神経症状を引き起こす。

種々の薬剤や抗体治療薬の開発が進み、病態の進行をある程度抑制することができる可能性が示されてきたが、病態進行を阻止したり回復させたりすることを望むことはできず、根本的な治療法は未だに存在していない。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の問題点であった、病態の改善や回復をもたらすことができない状態を、改善・回復が可能であることが示された。
- 従来の薬剤は神経変性を抑制するための使用に限られていたが、本剤では神経変性の抑制のみならず、神経再生の促進が可能となった。
- 本技術の適用により、病態の改善・回復を見込むことができるため、今までにない新規治療法が期待される。

従来技術

- 従来技術の問題点（アルツハイマー型認知症：AD）

アリセプト, メマンチン →有用性は広く認められていない

アミロイドβ産生酵素の阻害剤 →Aβ蓄積を阻害できない

レカネマブ, ドナネマブ →対象者が限定的
認知機能低下の抑制も限定的
認知機能の改善は認められない
副作用がある

従来技術

- 従来技術の問題点（筋萎縮性側索硬化症：ALS）

リルゾール, エダラボン, メコバラミン

→効果は僅かで有用性は認められていない

トフェルセン

→家族性ALSが対象が限定的, 効果も限定的

新技術の特徴

- 神経変性の抑制のみならず、神経再生をもたらすことが可能
- 本技術の適用により、病態の改善・回復を見込むことができる



内在性の神経回路形成・神経再生促進物質 LOTUSを用いる

LOTUS (lateral olfactory tract usher substance) :

胎生期の嗅覚 2 次投射路の回路形成に必須の分子として発見 (Sato et al., 2011)

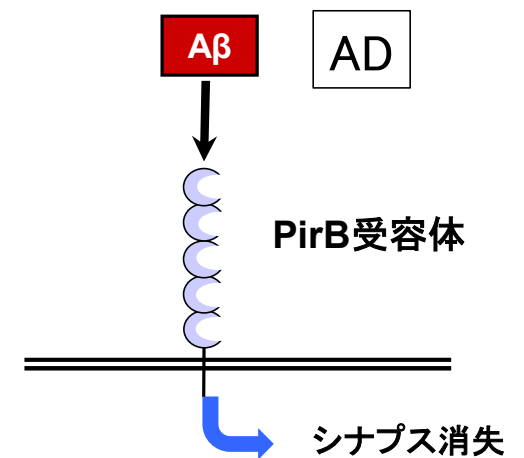
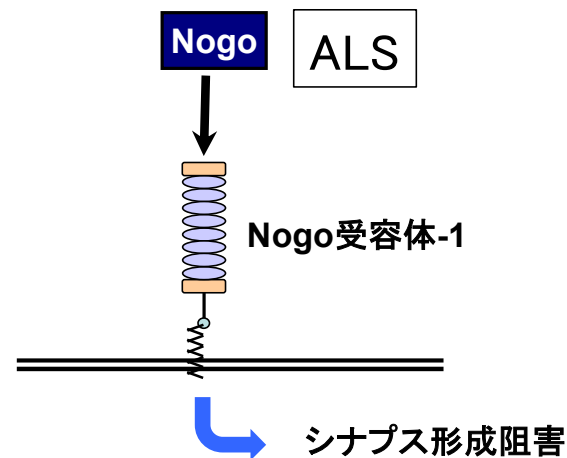
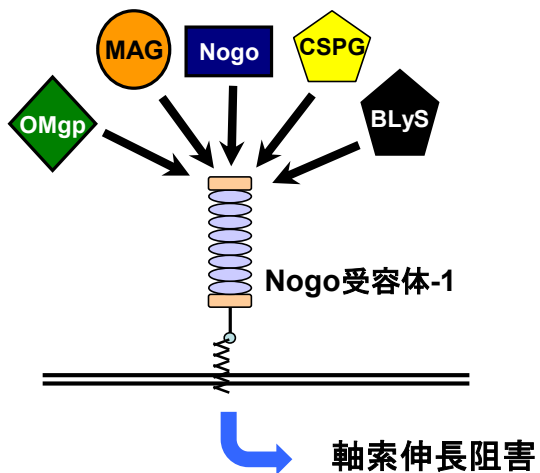
神経再生を阻む主要因であるNogo受容体の内在性アンタゴニスト

成体の脳や脊髄において神経再生を誘起する

新技術の特徴

中枢神経系（脳や脊髄）：損傷・変性を受けると再生は極めて困難

- その主な理由
- ・再生を阻む複数の神経再生阻害因子が高発現
受容体を介した軸索再生阻害：Nogo受容体-1（NgR1）とPirB受容体（PirB）
 - ・成体では軸索伸長能が低い
 - ・ALSでは, NogoとNogo受容体によるシナプス形成阻害
 - ・ADでは, A β とPirB受容体によるシナプス消失



新技術の特徴

中枢神経系（脳や脊髄）：損傷・変性を受けると再生は極めて困難

→ その主な理由

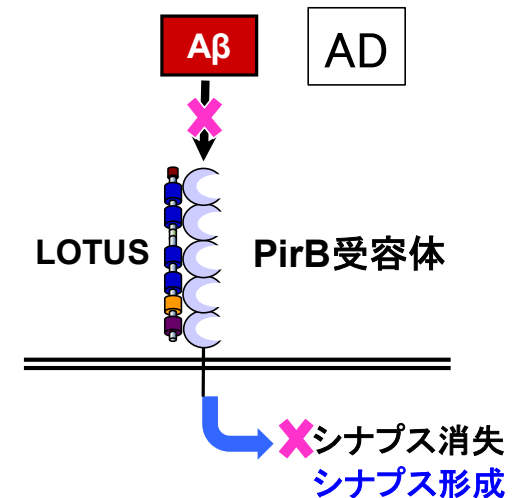
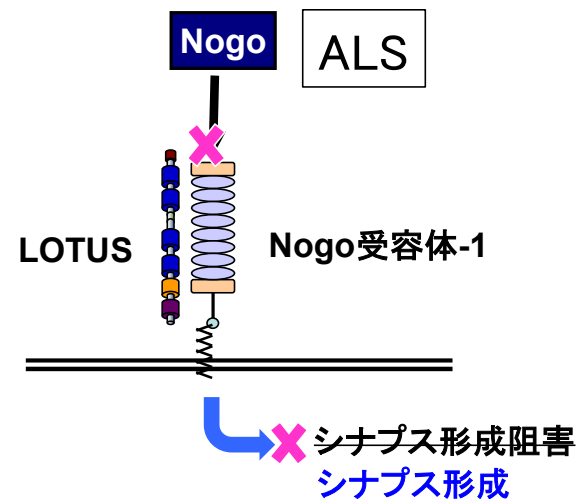
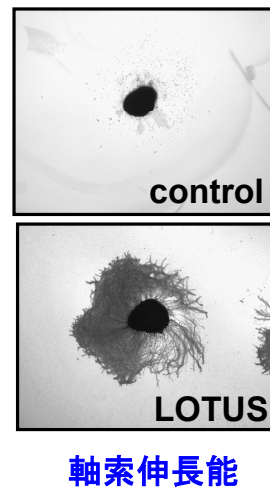
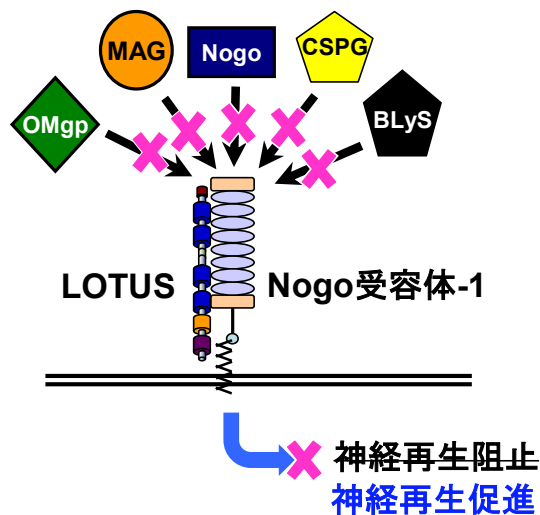
- ・再生を阻む複数の神経再生阻害因子が高発現
受容体を介した軸索再生阻害：Nogo受容体-1（NgR1）とPirB受容体（PirB）

- ・成体では軸索伸長能が低いを有する

↓
軸索再生

- ・ALSでは, NogoとNogo受容体によるシナプス形成阻害

- ・ADでは, AβとPirB受容体によるシナプス消失促進



新技術の特徴

神経再生促進物質LOTUS

- ・ NgR1とPirBの双方の受容体機能阻害（内在性拮抗物質）
→神経保護作用, 神経再生能
- ・ Teneurin-4との相互作用
→軸索伸長作用
- ・ Nogo作用の阻害
→シナプス形成作用
- ・ A β 作用の阻害
→シナプス消失抑制作用

神経機能の改善・回復

しかし、神経障害・神経疾患により、LOTUSの発現が減少する



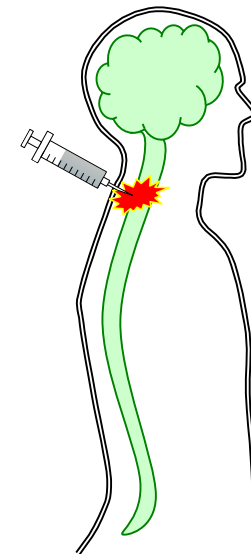
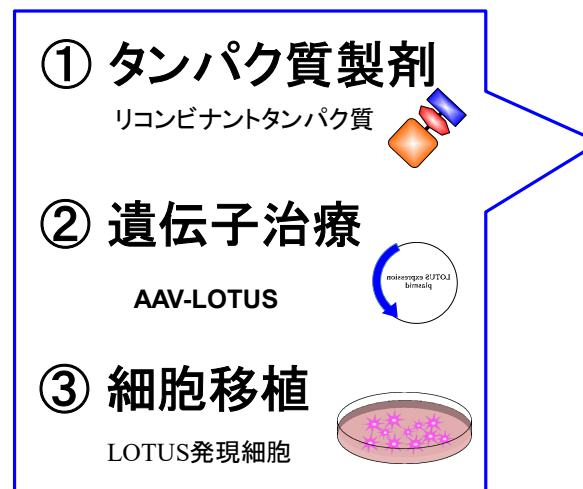
LOTUSの補充療法

想定される用途

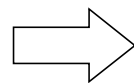
LOTUSの補充療法

治療介入の仕方

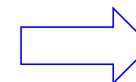
脊髄損傷
脳外傷
脳梗塞
神経疾患
(ALS)
(AD)



LOTUSが減少



LOTUSの補充



治療効果
機能回復

想定される用途

・医師主導治験 (*in vivo* 遺伝子治療)

対象疾患: 急性期脊髄損傷

施術: AAV-LOTUS (2.0×10^{13} vg 及び 6.0×10^{13} vg の2用量) 髄腔内投与
単施設・非盲検試験

治験届: 2026年9月(予定)

医師主導治験の開始: 2026年12月(予定)

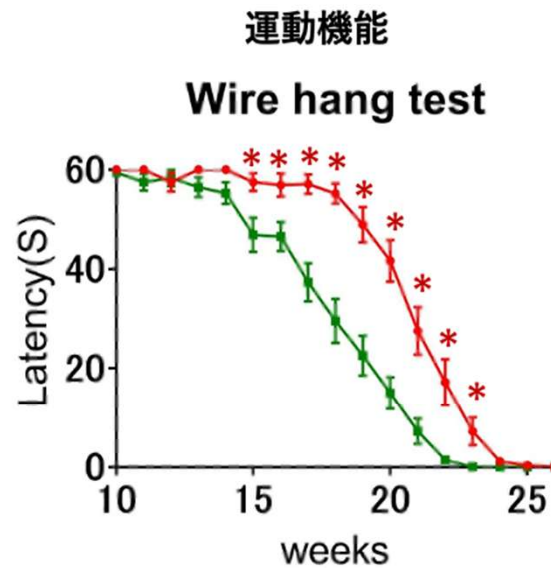
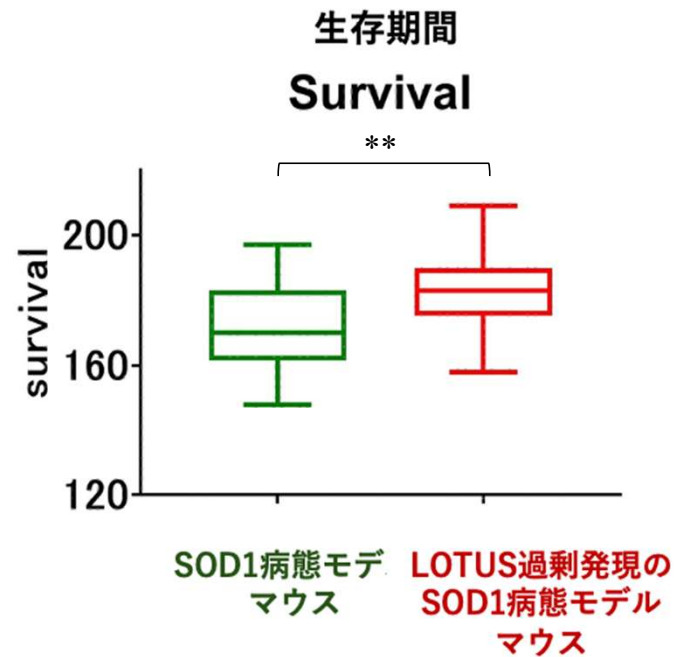
症例数: 各6症例(計12症例) 2028年12月(組入終了予定)

予定施設: 福島県立医科大学病院



新技術の特徴(ALSにおける有効性)

LOTUSの過剰発現はALS病態モデル動物の生存期間と運動機能を改善する



LOTUSの発現とALS患者の生存期間は正の相関を示す

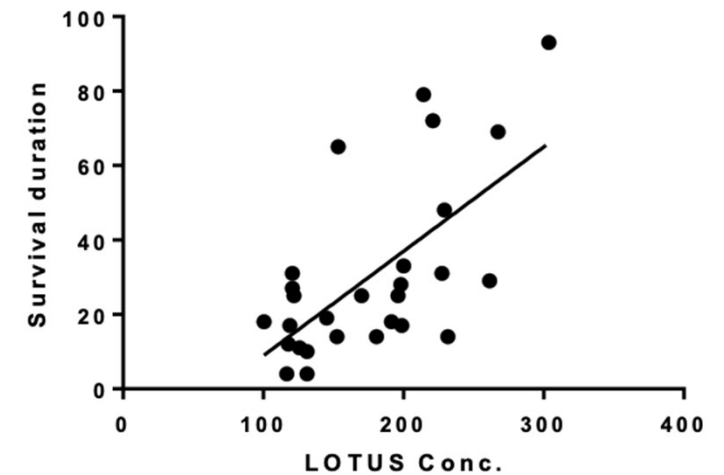
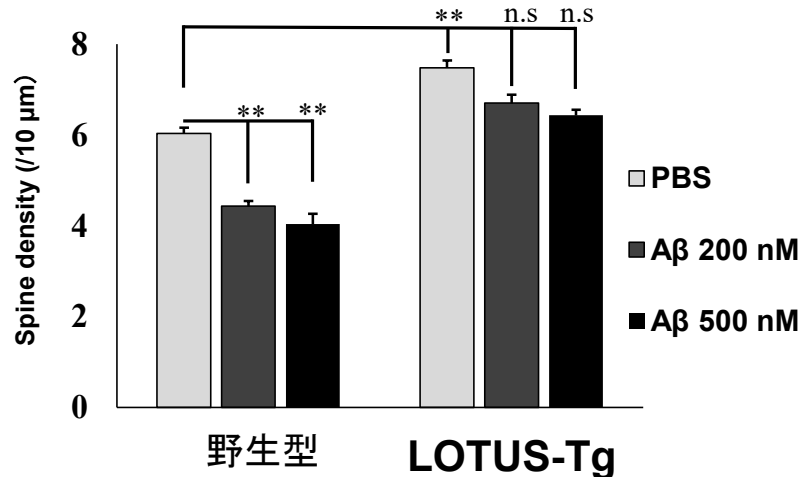
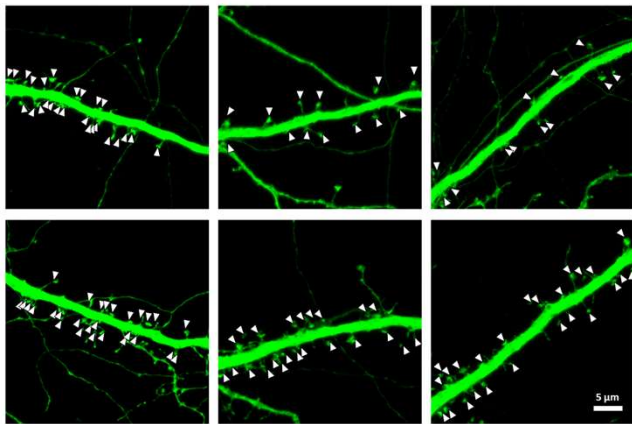


図1: ALSの病態モデルマウス (SOD1変異マウス) にLOTUSを過剰発現させ手運動機能と生存期間の解析を行った結果、LOTUS過剰発現Sマウスでは有意に運動機能及び生存期間の改善が認められ、LOTUSの発現量とALSの病態進行・予後との関連性が示された。

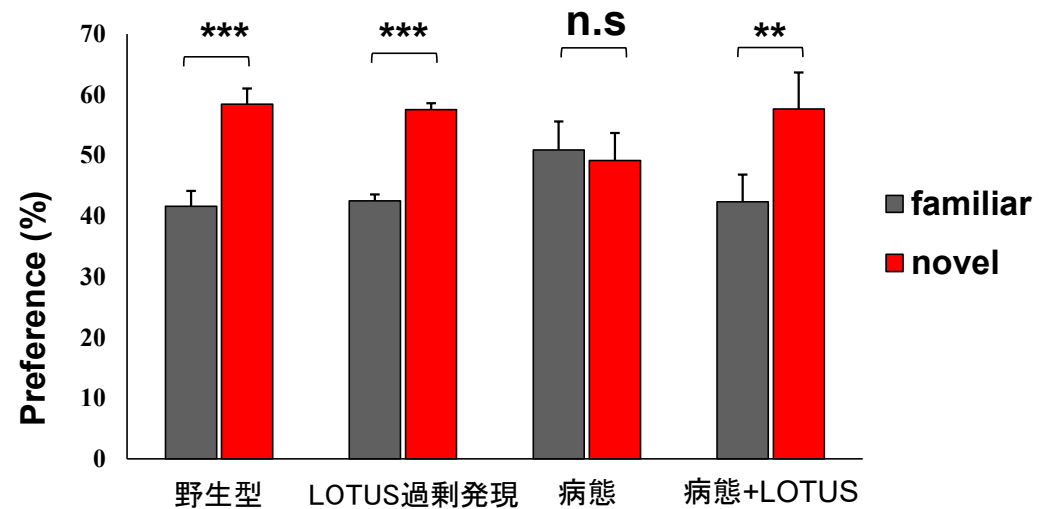
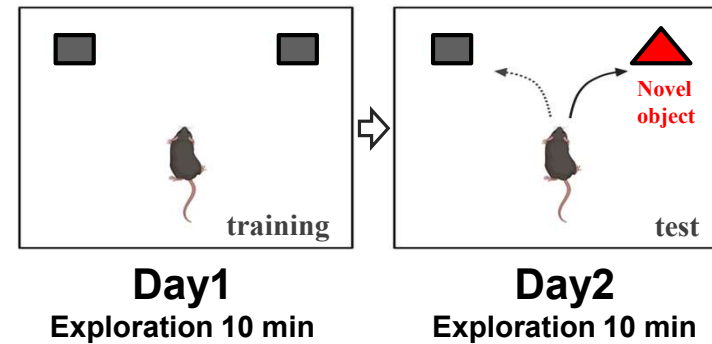
図2: ALS患者 (上肢/下肢型) では髄液中のLOTUS濃度と生存期間が強く正に相関する。つまり、LOTUS濃度が高いほど生存期間が長くなることを示す。N=28

新技術の特徴(ADにおける有効性)

LOTUS過剰発現はA β による
シナプス消失を抑制する



LOTUS過剰発現はAD病態動物の社会的認知機能を改善する



新技術の強み

- LOTUSは内在性物質である → 副作用が極めて少ない
- 単純な補充療法である → 副作用が極めて少ない
- LOTUSの薬効機序が明確である → 分子機序が明確である
- 一挙に多数の標的分子を制御する → 効能が大きい
- 内在性の生理作用を利用する → 神経回路形成機構の誘導
- AAVの安全性 → 安全性が確立している
- 患者負担の軽減 → 単回投与で済む

実用化に向けた課題

- **神経変性疾患の臨床応用**

現在、急性期脊髄損傷に対して医師主導治験の開始を予定している。しかし、神経変性疾患への臨床応用については未解決である。

- **オーファンドラッグ開発**

ALSやADの病態全般に対する臨床応用はハードルが高過ぎるため、第一段階として、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の開発に注力する。ALSにおいてはSOD1変異による家族性ALSを、ADにおいてはAPPスウェーデニッシュ変異による家族性ADを対象とする。

実用化に向けた課題

- **治験薬製造企業と安全性試験**

各々の変異に対応する病態モデルマウスにおけるAAV-LOTUSによる有効性試験の実験データはほぼ取得した。次に、AAV-LOTUSの治験薬製造を担うCDMOを見出し、治験準備を行う。

- **企業治験**

実用化に向けて、治験（第I/II相）を担う企業連携を見出す必要がある。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ <i>in vitro</i> 実験系および <i>in vivo</i> 実験系において薬理的分子機序を解明(論文投稿準備中)	
現在	・ <i>in vitro</i> 実験系および <i>in vivo</i> 実験系における非臨床有効性試験(薬効・薬理・薬物動態に関する試験)がほぼ完了	
1年後	・GLP製造レベルにおける安全性試験の実施	CDMOの伴走 AMED等の研究資金獲得
2-3年後	・臨床プロトコル及び治験薬品質におけるPMDA事前相談・対面助言の終了 ・第I/II相治験の準備と治験届	治験薬製造 治験施設の決定
3-4年後	・治験(医師主導治験または企業治験)の開始	治験実施可能な企業との連携

企業への期待

- 非臨床試験における薬理・薬効試験の大半は、ほぼ完了している。臨床応用可能な投与量・投与方法によるGLP製造レベルの安全性試験の実施を共同で行うことを希望。
- AAVベクター作製技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- 企業治験に向けたライセンス契約等を希望。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術は病態進行を抑制するに限らず、機能改善・回復が可能なため、画期的な新規治療法として導入企業の事業パイプライン創出に貢献できる
- 導入にあたっての技術指導等ができる
- 治験施設として本学が利用できる
- コンパニオン診断薬が利用できる

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 認知症の予防又は治療剤
 - 出願番号 : PCT/JP2025/020754
 - 出願人 : 公立大学法人横浜市立大学
 - 発明者 : 竹居光太郎、川口祐生
- 発明の名称 : 運動ニューロン疾患の予後及び治療効果を予測する方法
 - 出願番号 : 特願2023-199854
 - 出願人 : 公立大学法人横浜市立大学
 - 発明者 : 高橋慶太、田中章景、竹居光太郎
- 発明の名称 : 認知症の予防又は治療剤
 - 出願番号 : PCT/JP2024/043793
 - 出願人 : 公立大学法人横浜市立大学
 - 発明者 : 竹居光太郎
- 発明の名称 : 認知症の予防又は治療剤
 - 出願番号 : 特願2025-517141
 - 出願人 : 公立大学法人横浜市立大学
 - 発明者 : 竹居光太郎

産学連携の経歴

競争的資金の獲得

- 2021年度 AMED橋渡し研究推進事業シーズBに採択
- 2023年度 科研費基盤研究Bに採択
- 2023年- 大学発認定ベンチャー「ニューロリペア」設立
- 2024年度 AMED再生医療等実用化研究事業に採択

企業との連携経歴

- ALS, 認知症 : 連携実績無し
- その他の神経疾患 : 大手製薬企業（複数）との連携実績有り

お問い合わせ先

公立大学法人横浜市立大学
研究・産学連携推進課 知財・契約担当

T E L 045-787-2061
e-mail sangaku@yokohama-cu.ac.jp