

抑制性神経シナプスの力で脳腫瘍を 制す：革新的な神経膠腫治療への新戦略

東京科学大学 医歯学総合研究科 認知神経生物学分野
教授 上阪 直史

2025年6月19日

従来技術とその問題点

- ・脳腫瘍治療は外科的切除＋放射線/化学療法が主流
- ・副作用（神経機能障害、再発、耐性）が大きい

新技術の概要

- ・抑制性神経細胞を活性化して腫瘍増殖を抑制
- ・薬剤・ベクター・ケモジェネティクス分子を利用

新技術の特徴

- ・抑制性神経ネットワークの強化により
腫瘍微小環境を抗増殖型へ転換
- ・安全性・既承認薬の再用途

新技術の特徴

GABA神経抑制ネットワークの強化

- ・ GABA受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系）
- ・ 抑制性神経細胞特異的電位依存性Naチャネル (NaCh)発現ベクター
- ・ 抑制性神経細胞特異的ケモジェネティクス分子 (DREADD)＋リガンド

新技術の特徴

- ・ GABA受容体作動薬 ジアゼパム
 - ✓ 抑制性シナプス伝達を促進
 - ✓ グリオーマ抑制効果
 - ✓ 臨床使用実績が多く安全性高

新技術の特徴

- ・ E2 enhancerと電位依存性Naチャンネル(DNAベクター)
 - ✓ 抑制性神経細胞特異的エンハンサー(E2)で制御
 - ✓ イオンチャンネルNaChBac遺伝子を抑制性神経細胞に発現し、抑制性神経細胞を活性化
 - ✓ AAVベクターにより脳内選択的送達が可能
 - ✓ グリオーマ抑制効果

新技術の特徴

- ・ケモジェネティクス分子とE2 enhancer
 - ✓ 改変M3ムスカリン受容体(M3Dq)+CNO投与で抑制性神経細胞を活性化
 - ✓ オンデマンド制御可能
 - ✓ AAVベクターにより脳内選択的送達
 - ✓ グリオーマ抑制効果

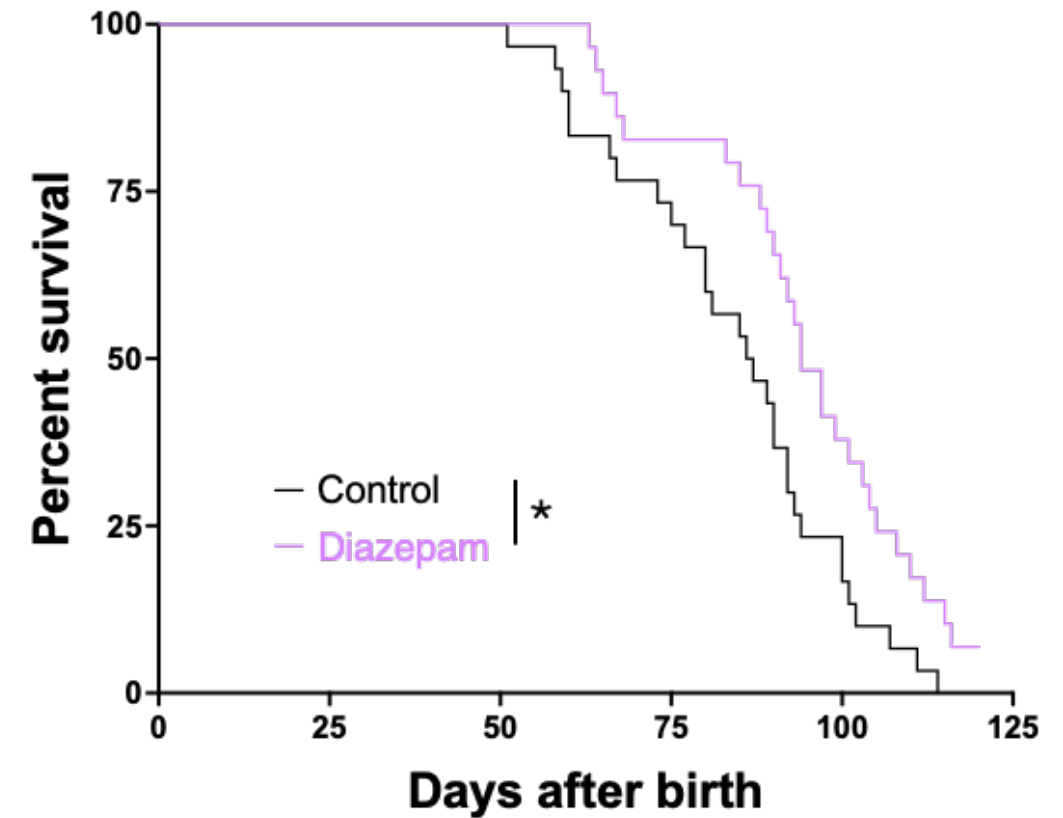
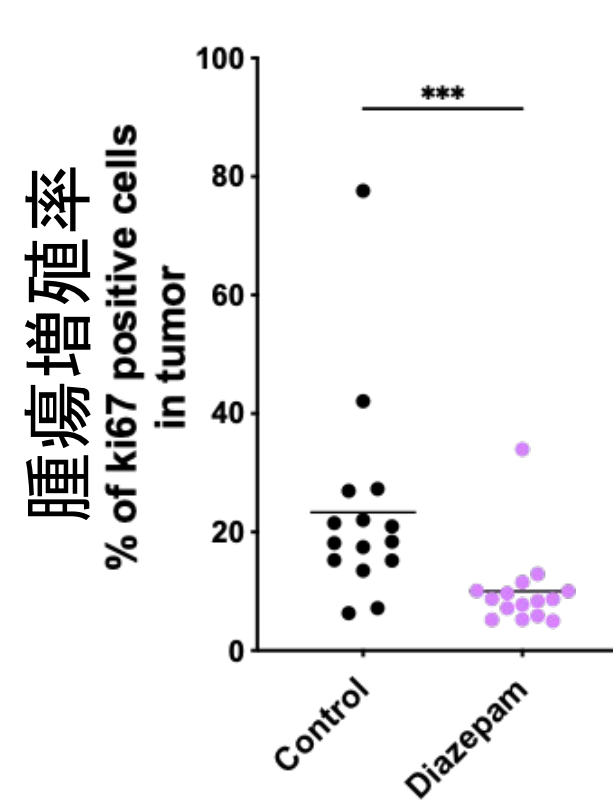
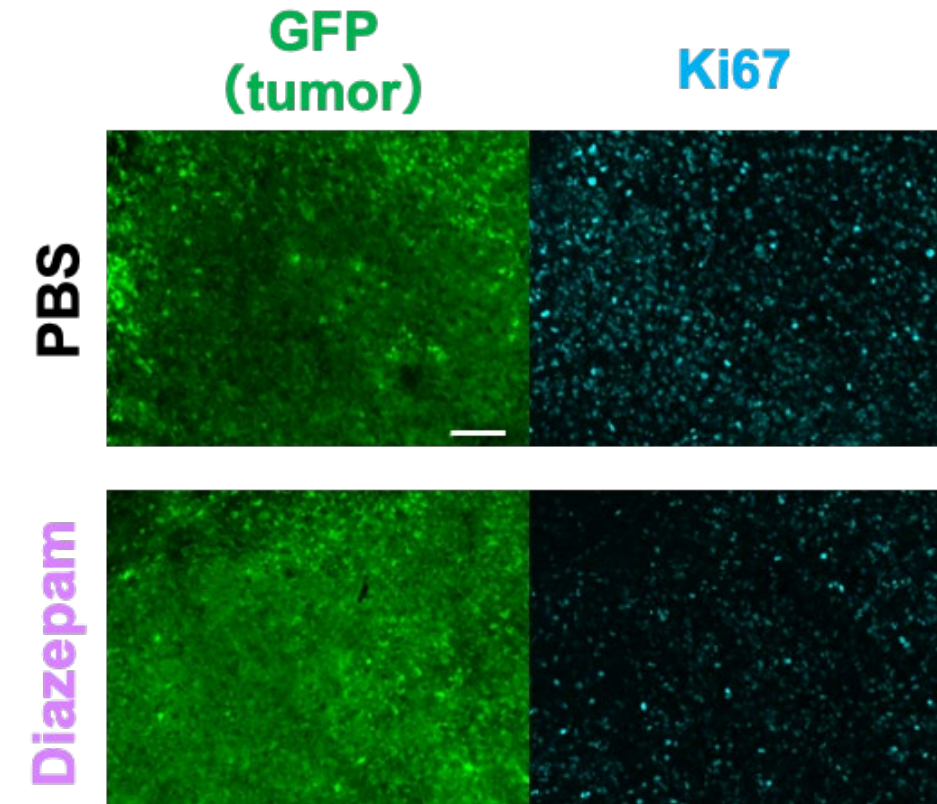
in vivo実証データ 概要

- ・ 自然発症モデル：腫瘍増殖低下, 生存期間延長
- ・ ヒトグリオーマ移植モデル：腫瘍増殖低下
- ・ Ca^{2+} イメージングで腫瘍細胞活動低下を確認

Diazepam投与により膠芽腫の腫瘍増殖が抑制される

腫瘍増殖能の低下！

生存期間の延伸！

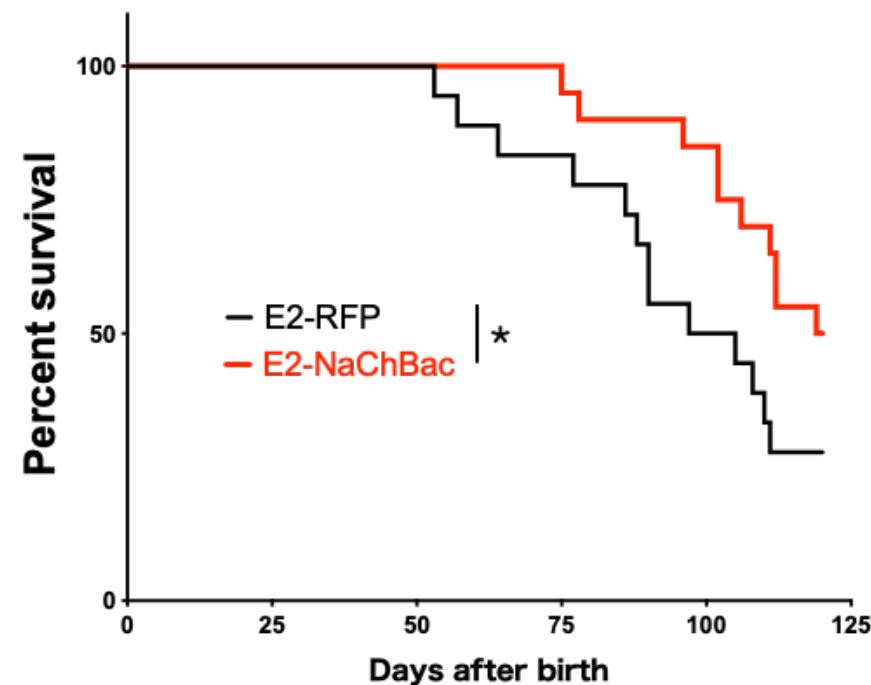
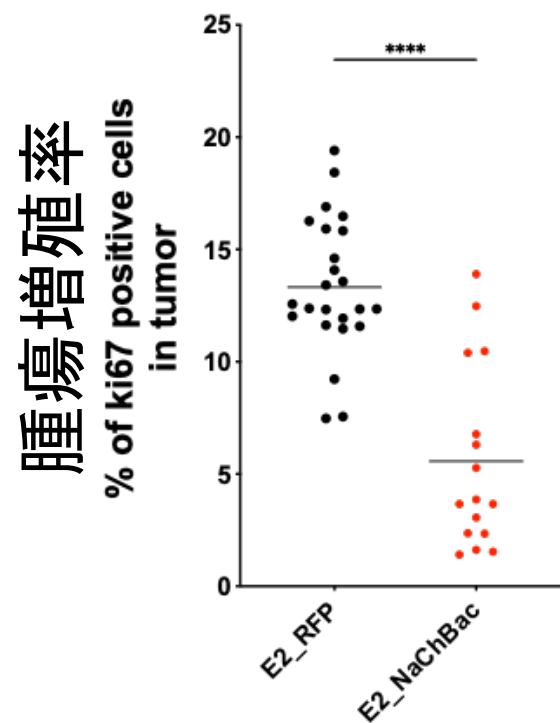
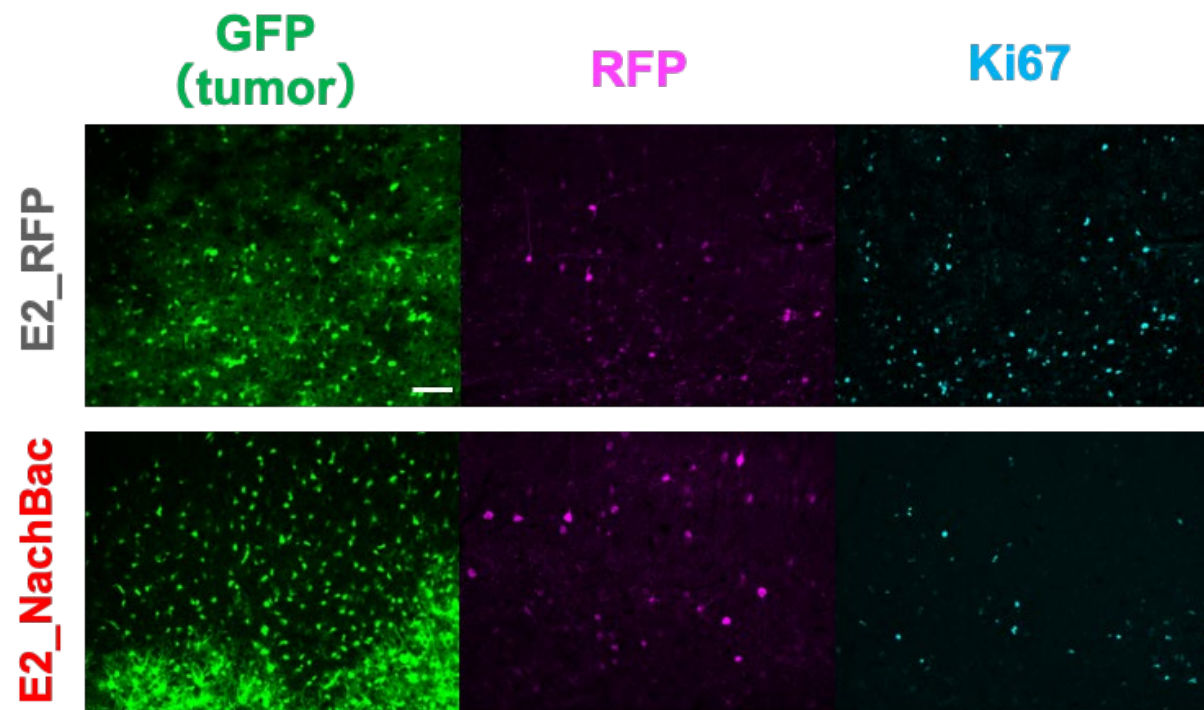


膠芽腫を誘導したマウスの腹腔内にDiazepamを投与をし、膠芽腫への効果を確認した。

抑制性神経細胞活性化が膠芽腫の腫瘍増殖を抑制する

腫瘍増殖能の低下！

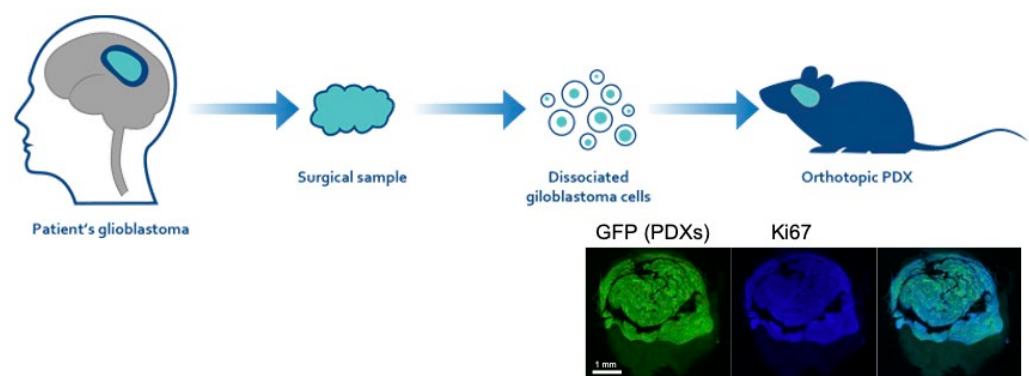
生存期間の延伸！



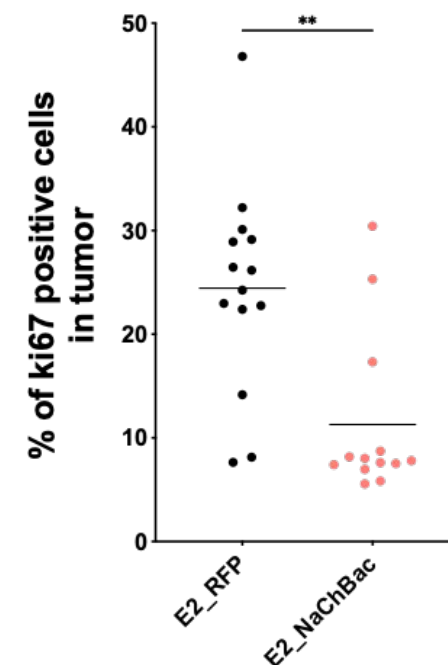
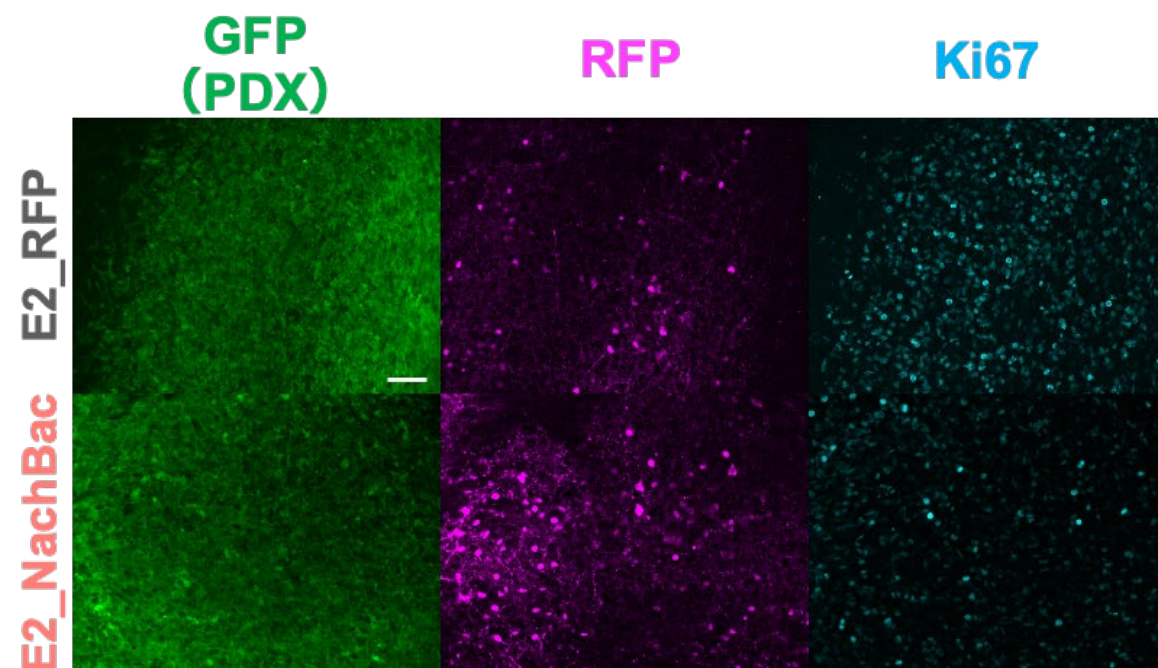
膠芽腫を誘導したマウス大脳に抑制性神経細胞特異的にNaChBacを発現するウィルスベクターを投与し、膠芽腫への効果を確認した。

抑制性神経細胞活性化がヒト膠芽腫細胞の増殖を抑制する

ヒト膠芽腫患者由来細胞移植モデル



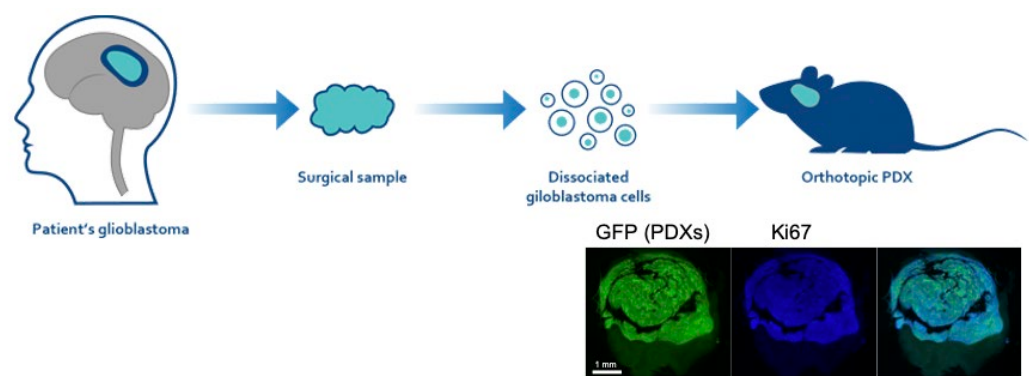
ヒト腫瘍増殖能の低下！



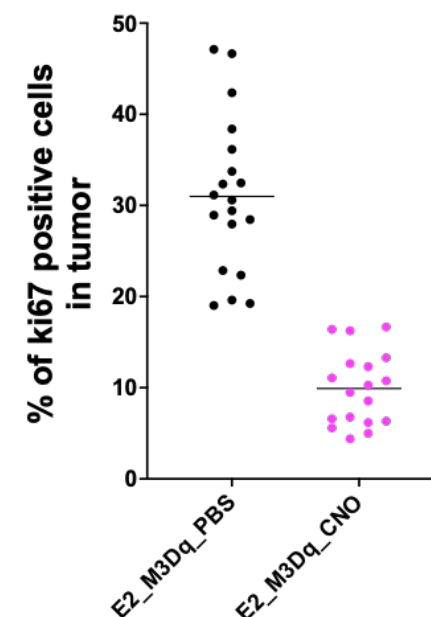
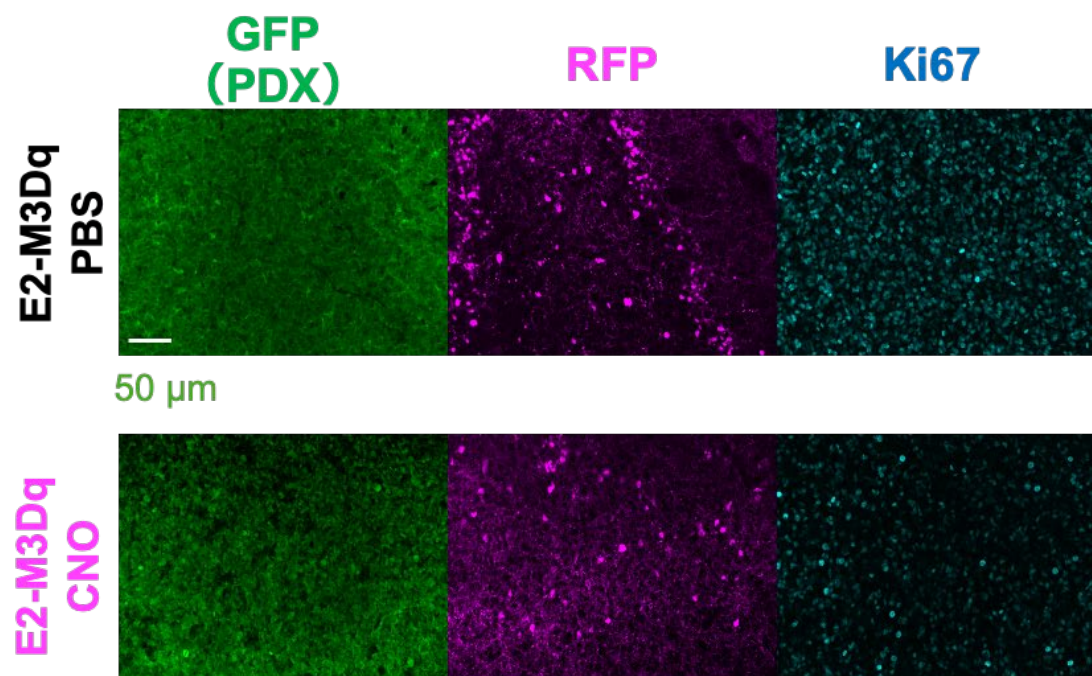
ヒト膠芽腫を移植したマウス大脳に抑制性神経細胞特異的にNaChBacを発現するウィルスベクターを投与し、膠芽腫への効果を確認した。

抑制性神経細胞活性化が腫瘍活性を抑制する

ヒト膠芽腫患者由来細胞移植モデル

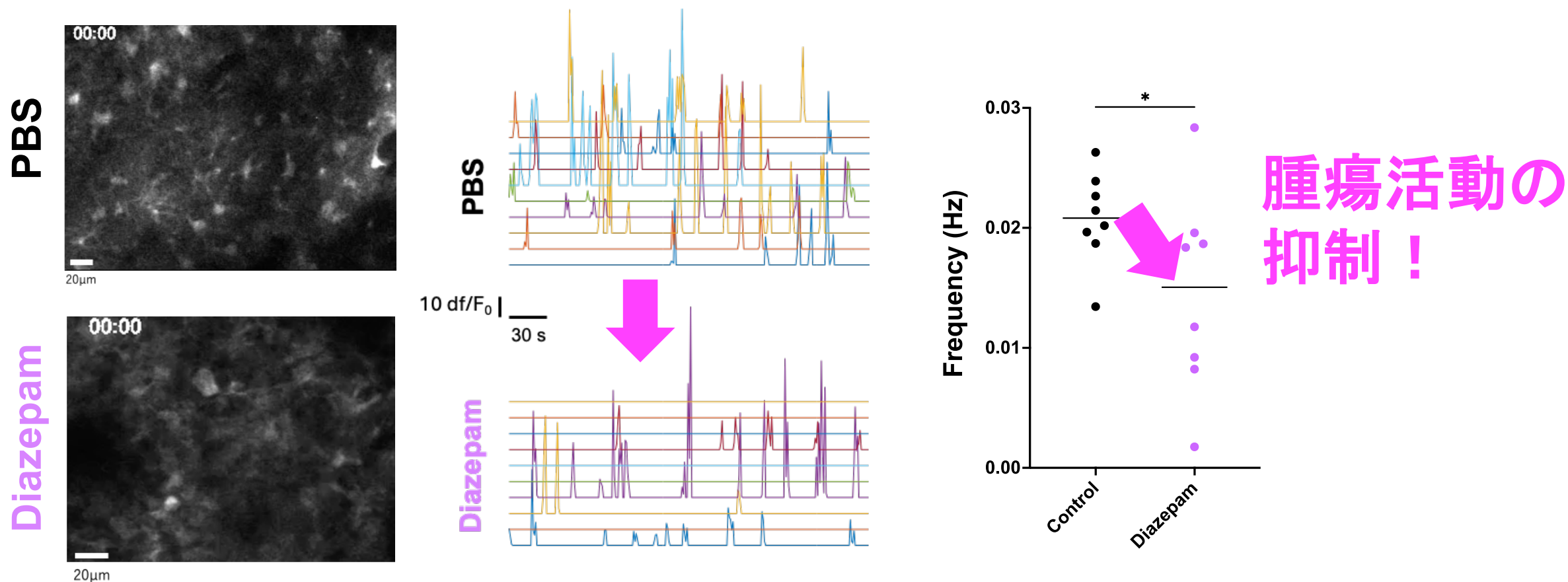


ヒト腫瘍増殖能の低下！



ヒト膠芽腫を移植したマウス大腦に抑制性神経細胞特異的にデザイナー受容体 M3Dqを発現するウィルスベクターを投与し、リガンドCNOを投与後膠芽腫への効果を確認した。

抑制性神経細胞活性化が膠芽腫活動を抑制する



膠芽腫を誘導したマウス大脳の腫瘍細胞にカルシウム指示タンパクを導入し、Diazepamの効果を検証した。膠芽腫カルシウム活動の低下を確認した。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ・高い再発率と神経毒性を伴う非選択的化学療法・放射線療法を、**抑制性神経細胞活性化により抜本的に改良。**
- ・腫瘍増殖抑制率 > 50%, 生存期間 延伸。これにより外科切除後の補助療法に限られていた適応を、**低侵襲の単独治療へ拡大。**
- ・既承認 GABA_A 受容体作動薬（ジアゼパム等）の再用途化と一回投与型 AAV ベクター治療の組合せで、**薬剤費・入院日数・再発管理費を大幅に低減。**

想定される用途

- ・ 単回投与型グリオーマ治療薬開発という患者負担を大幅に軽減するメリットが大きいと考えられる。
- ・ 脳腫瘍外科後の補助療法
- ・ 腫瘍免疫微小環境の正常化を通じた免疫療法とのシナジー効果が得られることも期待される。
- ・ 達成された抑制性シナプスの人工的強化に着目すると、難治性てんかんや神経性疼痛といった分野や用途に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- ・ドラッグデリバリーの最適化
- ・現在、抑制性神経細胞特異的 AAV ベクター製剤についてマウスモデルで単回投与による腫瘍抑制効果の検証済み。しかし、臨床用スケールでの高力価生産と免疫原性低減の点が未解決である。
- ・今後、長期安全性・バイオディストリビューション実験データの取得が必要。

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(～2025)	・GABAシナプス形成機序の解明 ・GABA_A作動薬シナジー検証	・学会/論文で成果公開 ・PCT特許出願済み
現在(2025)	・抑制性シナプスによる腫瘍増殖低下機構の解明	・AMED申請 資金獲得
3年後(2028)	・霊長類で選択性90%以上へ最適化	・AMED申請 資金獲得
5年後(2030)	・大型動物GLP毒性・BD完了	・資金調達 ・治験申請 ・製薬と共同治験契約
7年後(2032)	・投与デバイス最適化	・試験サービスの実現

企業への期待

- ・未解決の高力価 GMP スケール製造と免疫原性低減について、共同研究。
- ・大容量ベクター製造技術を持つ企業との共同研究。
- ・GABA_A 受容体作動薬の改良製剤を開発中の企業、中枢神経系遺伝子治療分野への展開を考えている企業と共同研究

企業への貢献、PRポイント

- ・ 本技術は、既承認ベンゾジアゼピン系薬と抑制性ニューロン特異的 AAV ベクターを使用することで、“**単回投与 × 低侵襲**”の**グリオーマ治療を実現可能**です
- ・ 既存脳腫瘍ポートフォリオを短期間で拡張し、アンメット医療ニーズ市場へ迅速に参入することでより企業に貢献できると考えています
- ・ 本技術の導入にあたり、大型動物モデルでの 長期安全性・バイオディストリビューション試験 や GMP スケール試作バリデーション を共同で実施し、科学的根拠を強化することが可能です。
- ・ 本格導入時の技術指導等
抑制性プロモータ設計、投与デバイス最適化など当研究室がサポートを提供します。

本技術に関する知的財産権

- ・ 発明の名称：神経膠腫治療剤、および神経膠腫細胞の増殖抑制方法
- ・ 出願番号：特願2024-70495
- ・ 出願日：2024/4/24
- ・ 発明者：上阪 直史：川内 大輔：金村 米博
- ・ 出願人：国立大学法人東京科学大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、独立行政法人国立病院機構

お問い合わせ先

東京科学大学

医療イノベーション機構 イノベーション推進室

TEL 03-5803-4733

e-mail openinnovation.tlo@tmd.ac.jp