

軸索変性誘導分子SARM1を標的とした化学療法誘発性末梢神経障害（CIPN）を抑制する低分子化合物

岡山大学 学術研究院医歯薬学域 講師 村田 等

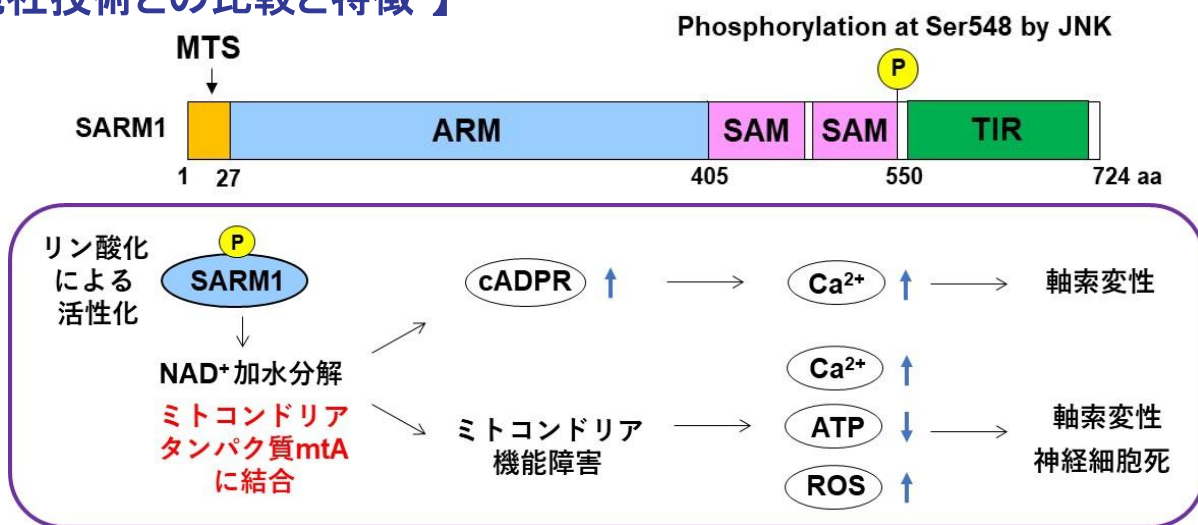
SARM1、CIPN、ALS、パーキンソン病、ハンチントン病

【シーズ概要】

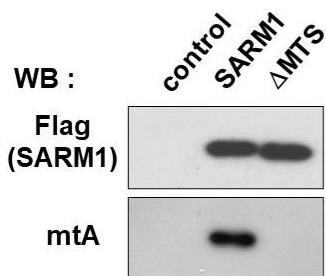
我々は補酵素NAD⁺を分解することによって軸索変性を誘導するSterile alpha and TIR motif-containing protein 1 (SARM1) を標的とした低分子化合物を開発し、軸索変性が病態進行に關与する化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) を標的疾患とした創薬を目指している。これまでの研究で、全長のリン酸化SARM1を用いた阻害薬スクリーニング法を開発し、様々な骨格を有する1,920種類の化合物の中からSARM1のNAD⁺分解活性を強力に阻害する化合物Xを見出した。化合物Xは、*in vitro*および*in vivo*のCIPNモデルで軸索変性や神経細胞死を抑制し、抗がん剤によって誘発される痛覚過敏症状を改善した。

SARM1阻害剤は、CIPNだけでなく軸索変性が病態進行に關与する様々な神経系疾患への展開（糖尿病性神経障害、ALS、パーキンソン病、ハンチントン病等）が期待できる。

【競合他社技術との比較と特徴】



SARM1-Flag
の免疫沈降



・ SARM1はNAD⁺分解活性をもち、軸索変性に關与する。
(競合他社はこの活性にのみ着目している)

・ 我々はリン酸化されたSARM1がNAD⁺分解だけでなく、ミトコンドリアタンパク質mtAに直接結合し、ミトコンドリア機能障害を通じて軸索変性や神経細胞死を誘導するメカニズムを発見した。
(左図：SARM1とmtAとの結合はミトコンドリア移行配列を除くと (ΔMTS) なくなる)

リン酸化全長SARM1を用いてNAD⁺分解活性およびmtAとの結合を阻害する化合物のスクリーニングが重要である。

【知財情報】

- W02017/164230 (PCT/JP2017/011418)、リン酸化SARM1、抗体、SARM1リン酸化阻害剤、神経変性疾患の予防又は治療薬、スクリーニング方法、SARM1改変体及び使用
- 特願2021-135934、SARM1阻害剤とその使用方法

【共同研究先への要望】

化合物Xの構造変換や新たなスクリーニングにより、最適なリード化合物を見出し、臨床試験に向けて、ともに薬剤開発を進めていただけるパートナーを求める。