

ハンチントン病治療薬会議 2023 - 2日目

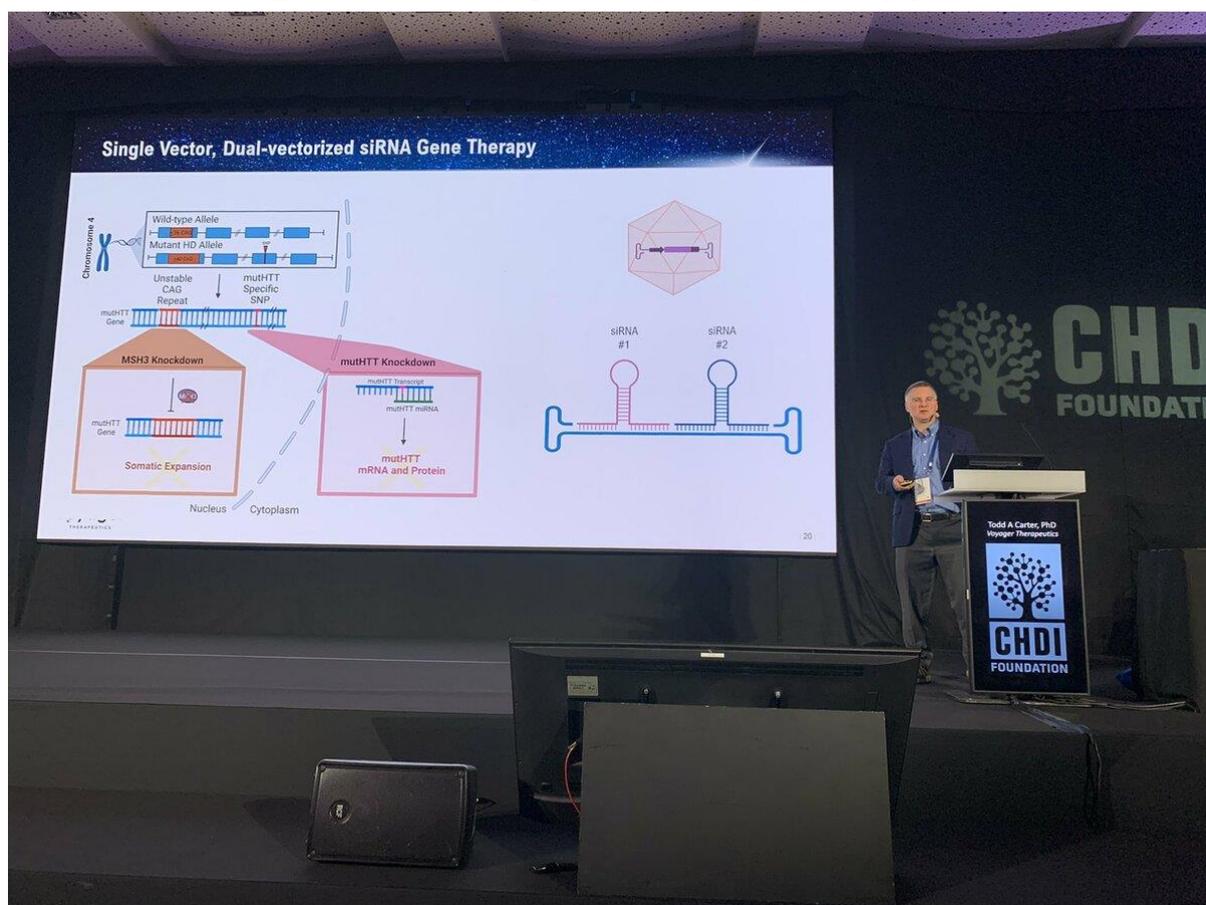
2022 ハンチントン病治療カンファレンスの2日目の研究アップデートをご覧ください。#HDTC2023

ジョエル・スタントン、Dr. レイチェル・ハーディング、Dr. レオラ・フォックス、Dr. タマラ・マイウリ による2023年5月4日

編集：Dr. サラ・ヘルナンデス 投稿日：2023年4月27日

ダブロブニクから生中継でお届けする、ハンチントン病の科学の2日目へようこそ！昨日の素晴らしい基礎科学のトークに続き、今日は新しい実験的治療法を開発中の企業に焦点を当てたセッションから始まります。私たちのTwitterのアップデートは以下にまとめられています。カンファレンス全体のライブアップデートはハッシュタグ#HDTC2023で引き続きご覧いただけます。

1日目の要約はこちらからご覧いただけます：<https://en.hdbuzz.net/343>
カンファレンスの各日についての記事形式の要約も投稿します。



それは二重の喜びです！ボイジャーセラピューティクス社のトッド・カーター博士が、脳に対して2つのターゲットに治療薬を送達する新しいウイルス技術を披露します。

・ハンチントン病治療候補

・ASO へのユニークなアプローチ

朝の最初のスピーカーは、VICO という会社のドクター・ニコール・ダットソン博士です。彼女は多くのハンチントン病の家族にとって馴染みのある薬物であるアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) と呼ばれる種類の薬物を扱っています。Wave Life Sciences や Roche など、すでにいくつかの企業がハンチントン病に対する ASO 薬物をテストしていますが、Vico 社のアプローチはユニークです。VICO の ASO は、ハンチントン病の原因となる遺伝子変異を直接的にターゲットとしています - ハンチンチンをコードしている遺伝子の端にある伸長した「CAG」配列です。これには非常に興味深い示唆があります。なぜなら、ハンチントン病は唯一の「CAG リpeat伸長」疾患ではないからです。少なくとも他の 8 つのヒトの疾患は、ゲノム上の異なる遺伝子が全く同じ遺伝子変異をすることによって引き起こされるのです。したがって、この薬物に効果があれば、同じ遺伝子変異により引き起こされるこの一群の疾患のいずれにも適用できる可能性があります。

Vico 社の最高科学責任者であるニコール・ダットソン博士は、Vico 社のアプローチについて概説しています。通常のハンチンチンをコードする遺伝子にも長い CAG 配列があります (ハンチントン病のない人のほとんどでは約 17~20)。そのため、これらの薬物が疾患を引き起こす長い CAG リpeatのみを特異的に結合することは難しいのです。しかし、Vico 社は、CAG をターゲットとする ASO が、疾患を引き起こす長い CAG だけを認識するわけではないが、このような長い CAG を好むようで、拡張した CAG リpeatに対してより大きな薬物の影響があることを示唆している。ニコールは、彼らの ASO 薬物 (VO659 と名付けられています) で治療後のハンチントン病患者細胞のデータを示しています。ASO の高用量での治療は、拡張されたハンチンチンタンパク質 (ハンチントン病の元凶) をより大きく減少させます。

興味深いことに、同じ ASO は CAG 拡張を伴う異なる 2 つの脳疾患、SCA1 と SCA3 の患者細胞でも効果があります。いずれの場合も、ASO は長い CAG リpeatを持つ変異型遺伝子を好むようです。もしこのように効果があるなら、素晴らしいことは、CAG リpeat拡張によって引き起こされるハンチントン病、SCA1、SCA3、DRPLA、SBMA など、さまざまな疾患に対して単一の薬物が潜在的に効果を発揮する可能性があるということです。

細胞からではなく、ニコールは ASO でハンチントン病モデルマウスを治療すると、ハンチンチンタンパク質の減少が見られることを示しています。ハンチントン

病モデルマウスの行動と脳の解剖学的解析も ASO 治療によって改善されました - これは非常に素晴らしいことです。Vico 社のデータによれば、ASO は動物の脳に長い間留まり、脊髄に注射する必要がある ASO にとってはかなり大きな治療間隔を延ばせることができる可能性が示唆されています。これは、脳に到達するために脊髄に注射する必要がある ASO にとって、治療をはるかに容易にする利点となります。

SCA1 と SCA3 という 2 つの異なる CAG 伸長疾患のモデルマウスでは、同様の効果が見られました。すなわち、疾患病態の遺伝子がより大きくスイッチオフされ、疾患に似た症状の改善につながったのです。VICO はまた、サルで薬物を試験し、薬物が脳の異なる領域にかなり均等に広がり、マウスで見られたのと同じように脳に長い間留まることを確認しました。動物データに基づいて、Vico 社はハンチントン病とその他の疾患の両方に対して、薬物の投与は 1 年あたり数回程度で済むと考えています。これにより、患者家族にとって治療および試験への参加が容易になります。これらの動物および細胞を用いた実験結果に基づいて、Vico 社はハンチントン病、SCA1、SCA3 の患者を対象に早期の臨床試験を開始しました - これらの状態をすべて 1 つの「かご」試験（一網打尽）で対象にしていることは非常に素晴らしいことです。

• RNA 干渉

次はアルニラム製薬の研究者であるウィリアム・キャントリー博士です。アルニラム製薬は「RNA 干渉」と呼ばれる分野のリーディングカンパニーで、ASO とはまったく異なる化学ですが、非常に類似した目標を持っています - ターゲットタンパク質のレベルを低下させることです。理論的には、RNA 干渉は ASO よりも強力です。すなわち、より少ない量の薬物で同じ効果を得ることができます。しかし、現在のところ ASO が脳疾患で広く使用されています。問題の一部はデリバリー、すなわち薬物をハンチントン病の 84 億の脳細胞に届ける方法です。RNA 干渉薬物を他の細胞種、たとえば肝臓などに届ける方法は、RNA 干渉薬物に小さな鍵分子を取り付けることによって改善されました。体内の細胞が細胞表面に鍵分子と一致する錠を持っている場合に、RNA 干渉薬物をはるかに簡単に取り込むことができます。アルニラム製薬はこれらのロックアンドキーのトリックを使って肝臓細胞内に RNA 干渉薬物を取り入れることに関する多くの経験があります。しかし、ハンチントン病においては肝臓の治療がそれほど重要ではありません。そのため、アルニラム製薬は、ハンチントン病において治療対象となる脳細胞のロックを解除する新しいキー「C16」を開発しました。

ウィリアムは、もうひとつの脳疾患であるアルツハイマー病で、RNAi 薬物に C16 をタグ付けすることで、サルの脳への導入が非常にうまくいくらしい、という非常に素晴らしいデータを示しています。ウィリアムは、アルニラム社がこの素晴ら

しく新しいC16 キー・アプローチを使って、アルツハイマー病に対するRNAi 薬物の開発に取り組んでいることを、初めて公に発表しました。

アルナイラム社の戦略的決定プロセスを説明した後、ウィリアムは、新しいC16-RNAi 薬物を使用して、ハンチントン病モデルマウスでの初期の研究を紹介しています。HD 遺伝子の異なる部分をターゲットとする2つの異なる薬物を使用すると、ハンチンチンタンパク質の減少が見られます。これらのハンチントン病モデルマウス研究に加え、アルナイラム社はサル的大脑でも研究を行い、ハンチントン病の影響を受ける脳の外側のしわの多い部分である大脳皮質で、HTT タンパク質レベルが非常に大きく減少することを示しました。RNAi 薬物とASO 薬物には異なるリスクと利点があるため、HTT 低下薬物の矢がまた一つ増えたことはエキサイティングです。どちらのアプローチが最も利益を提供するかは、完了するまでわかりませんので、レースでもう1人のランナーを持っていることは素晴らしいことです。

・ハンチンチンタンパク質デグレーダー（分解剤）の作成 屋

食休憩前の最後のトークは、アルピナス・オペレーションズのアダム・ヘンドリックソン博士からです。アダムは、ハンチンチンタンパク分解薬物-ハンチンチンタンパクを細胞内のくず入れに送り込んでタンパク量を減らす低分子薬物-を作製する彼らの取り組みについて語ります。

近年、プロタックという小分子薬物を使用して疾患タンパク質を分解する新しい技術に科学爆発が起こっています。これは、これらの薬物に効果があれば経口で摂取できるかもしれないという期待が持てます。プロタックは、細胞内のゴミ標識タンパク質を標的タンパク質（この場合はハンチンチンタンパク質）に接近させることで機能します。これにより、ハンチンチンは特別な方法でタグ付けされ、細胞にゴミのように扱うように指示されるのである。アルピナスはこの技術を臨床試験に導入した最初の企業の1つです。現在、がん治療のために彼らの薬物の1つを試験中であり、これが実験室の科学者に素晴らしいツールであること以上の可能性があることを示唆しています。アルピナスはアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病などさまざまな脳疾患に取り組んでいます。

アルピナスは、「可溶性」ハンチンチンタンパク質をターゲットにすることを期待しており、これはより固い構造のタンパク質凝集体の形成の前に発生する形態です。彼らはまた、通常のハンチンチンタンパク質よりも変異型ハンチンチンタンパク質を好む薬物分子を探しています。シャーレ内の細胞の中で、彼らが見出したプロタックが、変異型ハンチンチンタンパク質とゴミ標識タンパク質の両方に結合することを示しています。これらの分子は非常にしっかりと結合しており、これこそアダムのような薬物ハンターが探しているものなのです！

アルピナス社のプロタック分子は、実際に伸長したハンチンチンの可溶性および凝集した形態の両方のレベルを下げるができることがわかりました。これは、これらのタンパク質のレベルを減少させることが患者にとって有益であると科学者たちが考えており、良いニュースです。これまでのほとんどの作業はシャーレ内の細胞で行われてきましたが、アルピナス社は現在、そのプロタック分子をマウスで試験し始めています。通常、プロタック薬物が脳内に入ることは非常に難しいですが、良いニュースは、そのプロタック分子は脳内に入ることができるようです。



ハンチントン病の研究者と Buzz の編集者たちは、写真撮影のためにツイートの手を休めている！(左から右へ： ローレン・バーン博士、レオラ・フォックス博士、レイチェル・ハーディング博士、タマラ・マイウリ博士)。写真クレジット：カレン・ニューマン

• 超人の追跡

次はアルケマブ・セラピューティクス社のドナ・フィンチ博士です。彼らのフォーカスは、免疫系を標的していることで、ハンチントン病患者の脳細胞を保護する可能性のある抗体を用いていることです。彼らのアプローチは、回復力のある患者、すなわち非常に長命であったり、疾患遺伝子の影響をあまり受けていない患者から、自然に生じる（疾患に対して）保護的な抗体を見つけることです。そして、その抗体がなぜ保護的なのかを解明する目的で、あらゆる種類のスクリーニングを行い、最適なものを細胞や動物で実験します。

これは、あたかも私たちの中にいる天然の“超人”を追跡し、なぜ病気が普通の人よりも影響を受けにくいのかを解明し、その情報を他の人の治療に役立てるものです。アルケマブ社は、彼らのアプローチをハンチントン病にどのように応用できるかを知るためにこの会議に参加しました - このことは、新たな治療法の開発に取り組んでくれる企業が現れ、非常に喜ばしいことだ！アルケマブ社は世界中の組織と協力し、さまざまな病気や脆弱性を持つ人々からサンプルを集めている。彼らは免疫系の情報を「データキューブ」にまとめ、多数の個人を対象に大規模な分析を行うことを可能にしている。

私たちはビッグデータの時代に生きている！アルケマブ社のような企業は、非常に巨大なデータセットと多くの賢いコンピューターツールを使って、新しい生物学を発見する可能性のある小さなシグナル（違い）をデータから見つけ出す。アルケマブ社は、ハンチンチンタンパク質に対する抗体が、アルツハイマー病のような他の病気に対して抵抗力のある人からも生成されることを発見した。アルケマブ社は、ハンチンチンタンパク質の断片に結合する ATLX-1095 という抗体を同定した。この抗体は有害なタンパク質を除去することに集中するよう、免疫系に伝えることができるという考えだ。

初期のアッセイでは、この抗体は有害なハンチンチンの断片がくっつき合い、毒性があると考えられる大きな塊を形成し始めるのを阻止する。アルケマブ社は、すばらしいパートナーシップで、これらの実験を繰り返している多くの学術共同研究者と協力している！アルケマブはまた、ATLX-1095 がミクログリア(脳内細胞の一つ)と呼ばれる細胞の一種によるハンチンチンチンの除去量を増加させることも示している。つまり、ドナが言うように、この薬物は細胞内のゴミを“食い尽くす”手助けをしているのだ。この薬物は脳内にも浸透する。これらの抗体はもともとヒト細胞から直接得られたものだが、より多くの実験を行い、最終的にはヒトでの臨床試験を行うためには、より大規模に製造する必要がある。アルケマブ社は、実験室で抗体を製造することに早くから成功している。現在アルケマブ社は、この薬物をマウスで試験している。前臨床試験の次の段階に進むにつれて、我々はこのスペースを注視していく！

• 有害なハンチンチンを破壊する新しい方法

次はベクターY社のパヴリーナ・コンスタンティノヴァ博士です。彼らはALS、パーキンソン病、ハンチントン病など、さまざまな脳疾患に取り組んでいる。ベクターY社は、我々が聞いた他の多くの企業と同様、ハンチンチンタンパク質の変異タンパク質を特異的にターゲットにし、正常タンパク質を温存しようとしている。ベクターY社は、HD 遺伝子の冒頭にあるCAGリピートの伸長から生じるタンパク質の部分をターゲットにしている。この部分は伸長グルタミン鎖をコードしており、これがこのタンパク質に粘着性を持たせ塊状にしているのである。

ベクターYはまた、以前に聞いたプロタックに似た、ベクトロンとして知られる新しい技術を開発している。これは、有害なハンチンタンパク質に“ゴミタグ(目印)”を付け、それを分解して捨てるよう細胞に指示する別の方法である。パヴリナは、この“VecTrons(ベクトロン)”がシャーレの中の細胞内にあるハンチンチンの塊を減少させることを示すデータを示している。また、ハンチントン病モデルマウスを治療したところ、これまでのところではハンチンチンの塊が減少し、運動症状もいくらか改善したとのことである。

また彼らは、ウイルスによるデリバリーを使ったALSの治療法にも取り組んでおり、マウスやブタ、霊長類などの大型動物で脳内拡散能力をテストしている。これまでのところ、良好な拡散が確認されており、これは治療薬が脳の多くの領域に到達することを意味している。ベクターY社はまた、細胞による除去の対象となる標的を指示し、脳の適切な部分に薬物を送達し、患者に届けるために必要な規模で薬物を製造するために必要な技術の改善にも取り組んでいる。

• MSH3 を標的とする

昼食休憩前の最後の講演は、ボイジャー・セラピューティック社のトッド・カーター博士で、ボイジャー社はMSH3をターゲットに研究を進めている。ボイジャー社は“遺伝子治療”の会社で、無害なウイルス粒子を用いて体内の細胞に治療薬を投与することに重点を置いている。ボイジャー社が特に力を入れているのはAAV(アデノ随伴ウイルス)と呼ばれるタイプのウイルスで、ハンチントン病の最も重要なターゲットである脳細胞に侵入するのが得意だ。

トッドによれば、ボイジャー社の新しいウイルス粒子はTRACER AAVと呼ばれ、非常にユニークな能力を持っている。天然のAAVとは異なり、この人工ウイルスは血流に注入された後、脳に飛び込むことができる。ほとんどのAAVは、血液脳関門(BBB)によって完全に阻止される。このBBBは、血液中に時折見られるウイルスやその他の有毒分子のような有害なものから脳を守る堅いシールである。ほとんどのAAVは、血液中に注入された場合、脳から完全に排除される。

ボイジャー社は巧妙な技術を使って、血液中に注入するだけでBBBを通過して脳に入るAAVを作製した。これがうまくいけば、脳への直接注射に頼っていた以前のアプローチに比べ、ハンチントン病の遺伝子治療が簡素化される可能性がある。天然ウイルスと比較して、ボイジャー社の新しいAAVはサルの脳のより多くの部分に到達する。このことは、ハンチントン病患者の脳に有用な薬物本体を届けられる可能性が高いことを示唆している。この技術の素晴らしい特徴のひとつは、複数の治療薬を同時に脳に送達するために使用できることである。例えば、ハンチンチンを低下させる薬物とMSH3を標的とする薬物を、ハンチントン病患者のための併用治療に使うことができる。

・バイオマーカーとハンチントン病：基調講演

短い休憩の後、午後の基調講演に戻ります。ヨーテボリ大学とユニバーシティ・カレッジ・ロンドンに所属するヘンリック・ゼッターベリ博士の講演です。この講演では、NfL と呼ばれるニューロフィラメント L を含むハンチントン病のバイオマーカーに焦点を当てる。

ヘンリック博士はまず、NfL をバイオマーカーとして使用するに至った人々、技術、発見の歴史について説明します。このことは、他の脳疾患と同様にハンチントン病の進行段階について信頼性をもって測定できることです。HDBuzz のエド・ワイルド教授を含むユニバーシティ・カレッジ・ロンドンの研究チームは、NfL のレベルと、CAG リピートの長さや症状発現のタイミングといったハンチントン病の側面との間に関係があることを示している。NfL は、傷害や疾患における脳損傷のマーカーとして使用することができる。例えば、ヘンリック博士は、ボクサーがスパリングをした直後、特に多くのヒットを受けたときに NfL のレベルが上昇することを示した。また、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、HIV、最近ではバッテン病やアルツハイマー病などの神経系疾患の治療が成功すると、NfL レベルは低下する。研究者たちは、血液や髄液（脳や脊髄を満たす液）などの生体液中の NfL を測定することができる。ハンチントン病やアルツハイマーのようないくつかの疾患では、症状が現れ始めると同時に NfL レベルが上昇する。

ヘンリック博士の研究室では、NfL を使って、新しい症状が現れた人が、大うつ病や統合失調症のような精神疾患（NfL が低い）なのか、それともハンチントン病やアルツハイマー病のような神経変性疾患（NfL が高い）なのかを調べようとしている。NfL 測定が有用なもう一つの分野は、全身麻酔、がん治療、手術後に神経学的損傷や予期せぬ副作用が起こっているかどうかを医師が理解するのを助けることである。NfL の新しい測定方法はますます簡単になっており、脊髄液のサンプルを採取し分析のために注意深く保存するのではなく、自宅で指を刺すだけでサンプルを採取できるのだ！彼はまた、脳の支持細胞が NfL を“食べる”ことを示したり、クマが冬眠するときに NfL が上昇することを示したり、宇宙に行く宇宙飛行士で NfL が上昇することを示したりするなど、予想外の、そしてかなり風変わりな角度から NfL を見ている！全体としてヘンリック博士は、NfL は病気の発症の指標として、薬物や処置の安全性を理解する方法として、また年齢や遺伝的変異のようなハンチントン病の症状に影響を与える他の要因を観察する別の角度として有用であると強調している。

2 日目はここまで！HDTC2023 の 3 日目（最終日）については、明朝また報告する！ツイッターでは、#HDTC2023 のハッシュタグを付けて、引き続き会議のライブアップデートをご覧ください。

レオラ・フォックス博士は米国ハンチントン病学会に所属しており、製薬企業との関係や秘密保持契約を結んでいます。私たちの情報開示方針の詳細については、FAQをご覧ください。