

研究・事業名

小児ネフローゼ症候群のワクチン療法の開発

研究・事業実施期間

2022年(令和4年) 4月1日～ 2025年(令和7年) 3月31日

助成対象経費

19,095,301円

(企業・法人名) 兵庫県立こども病院

(研究・事業を共同で実施する法人等) 神戸大学

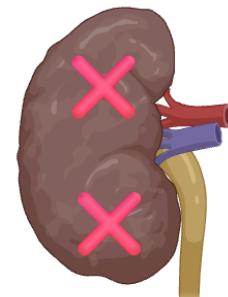
エーザイ株式会社

1. 研究・事業の概要（イメージ図）

ネフローゼ症候群（NS）に対する世界初のワクチン療法

<対象疾患>

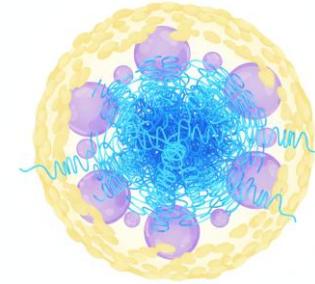
ネフローゼ症候群は、わが国では毎年約1,000名の小児が発症する原因不明の難病である



治療薬開発
に向けて

<原因>
*NPHS1*が小児NSの
疾患感受性遺伝子

開発項目①



免疫寛容型mRNA
搭載脂質ナノ粒子の
開発

開発項目②



NSモデルマウス
の作製

開発項目③



mRNAワクチン
効果の検証

ネフリン特異的免疫寛容を誘導するワクチン
療法の Proof of Concept (POC) を得る

2. 研究・事業の内容

目的

ネフリン特異的免疫寛容を誘導するワクチン療法の
Proof of Concept (POC)を得て
小児NSの治癒を目指した
より副作用の少ない革新的治療法の開発に繋げる

意義

小児NSの根治を目指した個別化医療の先駆け

方法および手段

- 免疫寛容誘導型mRNA搭載脂質ナノ粒子の開発
- ヒトネフリン抗体誘導型NSモデルマウスの作製および治療効果判定技術の開発
- ネフリン特異的ITRLを用いたワクチン効果の検証

特徴(新規性・独自性)

NSに対する世界初のワクチン療法

- ネフリンmRNA含有LNPという新たなモダリティー
- 抗原特異的免疫寛容を誘導
- 病因に基づく、治癒を目指した、より副作用の少ない革新的治療法の開発研究
- 極めて新規性・独自性が高い

3. 目的達成状況

【目標1: 免疫寛容誘導型mRNA搭載脂質ナノ粒子の開発】

免疫寛容型mRNAのProof of Concept (PoC)として実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデルマウスを選定し、今回調製した免疫寛容誘導型mRNA搭載脂質ナノ粒子(LPX-mRNA(MOG))によって、EAE病態が改善するかを検証した。その結果、LPX-mRNA(MOG)を投与群においてはEAE症状発症が抑制されることが確認できた。(目標達成度:100%)

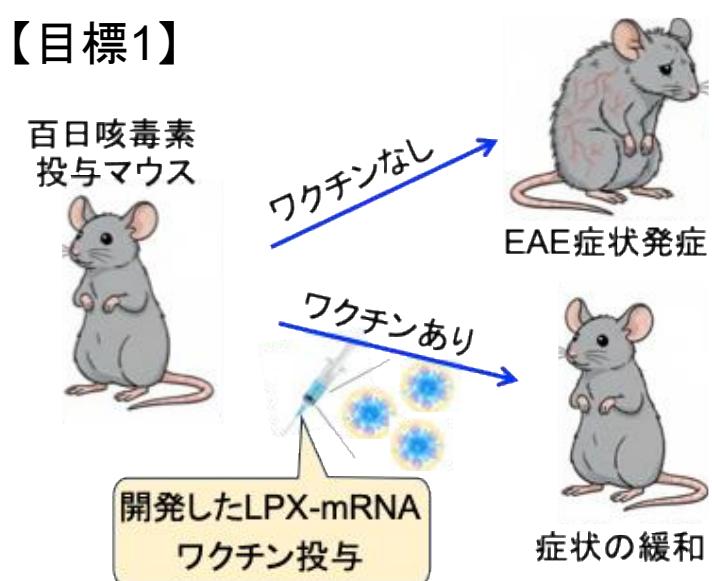
【目標2: ヒトネフリン抗体誘導型NSモデルマウスの作製および治療効果判定技術の開発】

ヒトネフリン抗体誘導型発現NSモデルマウスの作製を行った。また、血清中にヒトネフリン抗体が10ng含まれていれば、検出可能な検出技術を開発できた。(目標達成度:50%)

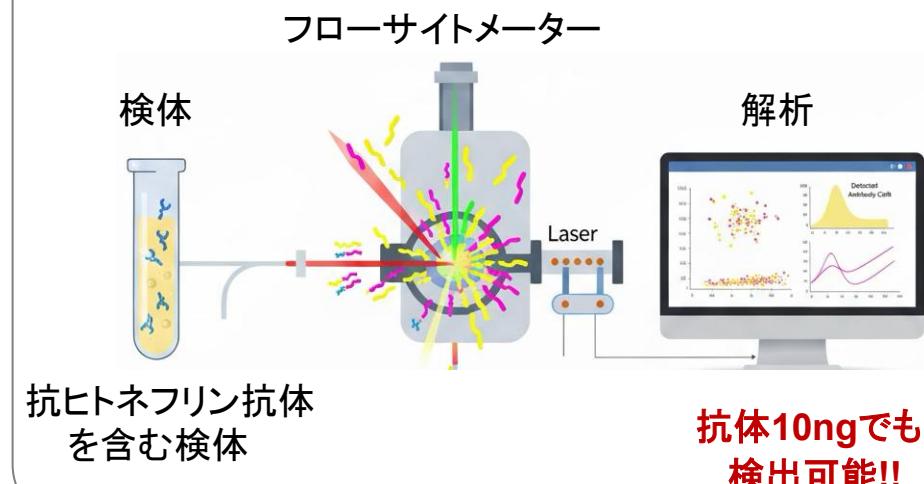
【目標3: ネフリン特異的ITRLを用いたワクチン効果の検証】

ネフリン細胞外領域をコードするヒトおよびマウスマRNAを設計・大量調製した。これらmRNAを精製後、LPX粒子に封入し、NSモデルマウスでの評価を想定した試験系を構築した。対照として、LPX-mRNA(Luc)も同様に作製した。(目標達成度:30%)

【目標1】



【目標2】



4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

研究・事業により期待 される効果

- NSに対する個別化医療の先駆け
- 抗ネフリン抗体以外の自己抗体によるNSにも応用可能
- 自己免疫疾患全般にも応用可能
- 自己免疫疾患診療が飛躍的に進歩する可能性

神戸医療産業都市の 発展に与える効果

- 神戸医療産業都市の検査関連企業、抗体関連企業、製薬企業等との共同研究開発
- **神戸を小児疾患研究開発のメッカに**

5. 今後の展開

NSモデルマウス作製が樹立できれば、LPX-mRNA(mNPHS1)投与によるNS症状が軽減されるかのmRNAワクチンの有効性を確認する。有効性が確認できれば、LPX-mRNA(hNPHS1)による小児NS治療を医師主導治験で進めていくための非臨床試験(非臨床安全性および品質試験)で取得すべきデータを医薬品医療機器総合機構(PMDA)とRS事前戦略相談/RS戦略相談を通して進め、非臨床試験を完了後に医師主導治験へ道筋をつける予定である。

抗ネフリン抗体は、小児NSだけでなく成人の微小変化型NSでも一定の頻度で検出されることが明らかになっていることから、抗ネフリン抗体検査が一次性NSの病型分類やNS疾患活動性のバイオマーカーとして使用されるための診断システムの開発を目指す。