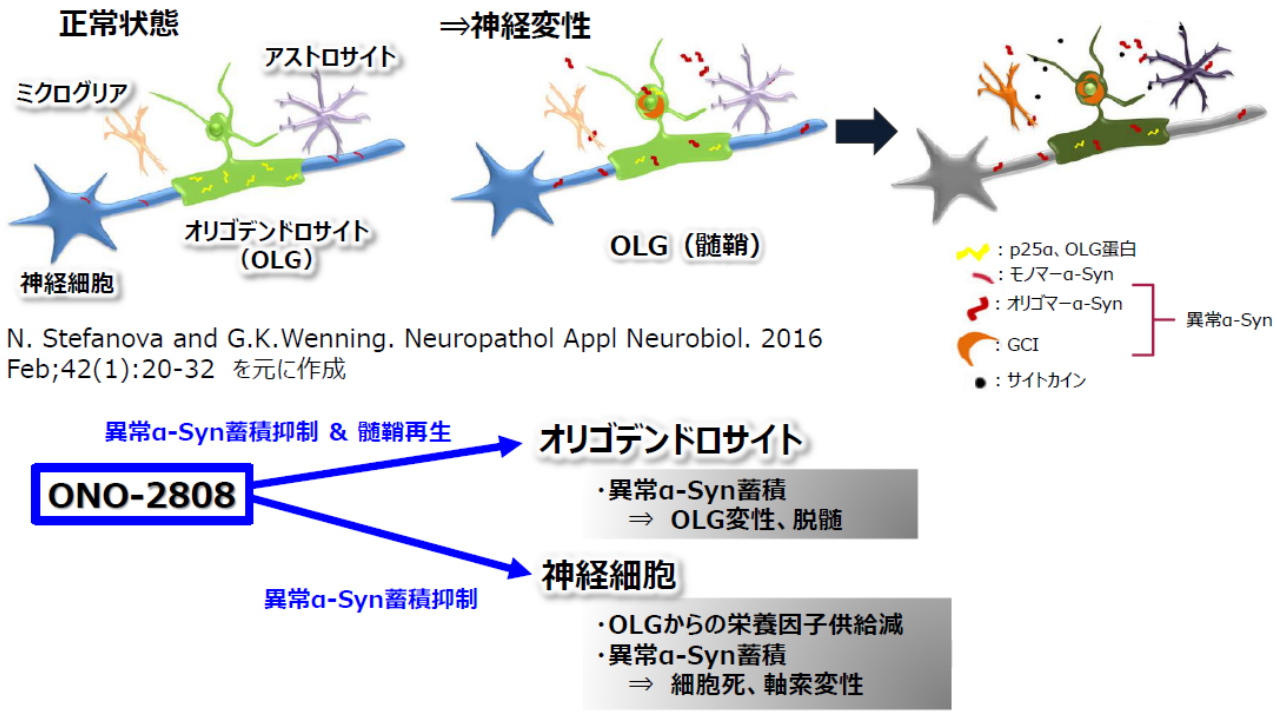
# ONO-2808 化合物の概要

| | |
|---|---|
| 化合物名 | ONO-2808 |
| 起源会社 | 小野薬品工業株式会社 |
| 作用機序 | S1P5受容体作動作用 |
| 剤型 | 錠剤 |
| 適応症 | 神経変性疾患 |
| 開発状況 | 第Ⅰ相試験（欧州／日本） |



次に ONO-2808 です。

# ONO-2808 作用機序




神経変性疾患の中に、α-シヌクレインと呼ばれるタンパク質の異常な凝集体が脳内へ蓄積する疾患があります。

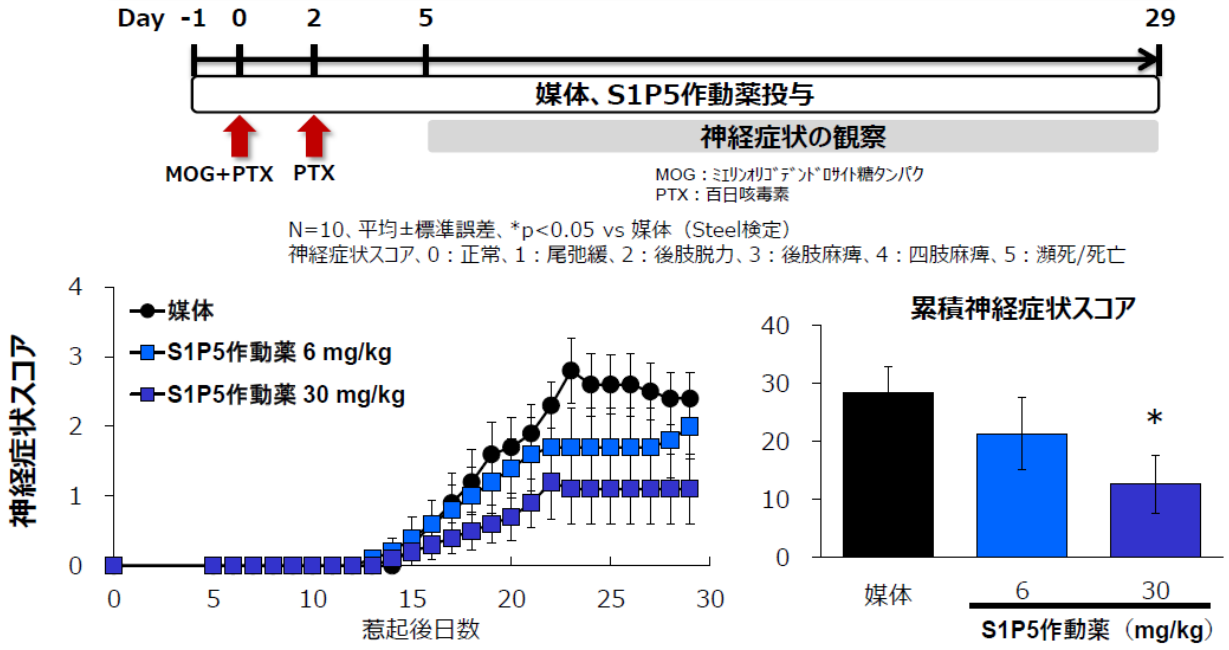
ONO-2910 の紹介の際に、末梢神経の場合はシュワン細胞が分化して髄鞘が形成されると説明しましたが、中枢神経の場合は、このオリゴデンドロサイトが分化して髄鞘を形成します。

オリゴデンドロサイト由来の髄鞘、そして神経細胞自体にも異常なα-シヌクレインが蓄積すると、髄鞘は脱髄を起こし、神経細胞自体も変性し死んでいきます。

ONO-2808 は、S1P5 受容体の作動薬です。S1P5 受容体は、脂質の一種であるスフィンゴシン 1-リン酸の受容体の一つです。S1P5 受容体の作動薬がオリゴデンドロサイトおよび神経細胞の異常なα-シヌクレインの蓄積を抑制することを示す結果が得られています。

# S1P5作動薬 薬理試験結果

マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルにおける作用



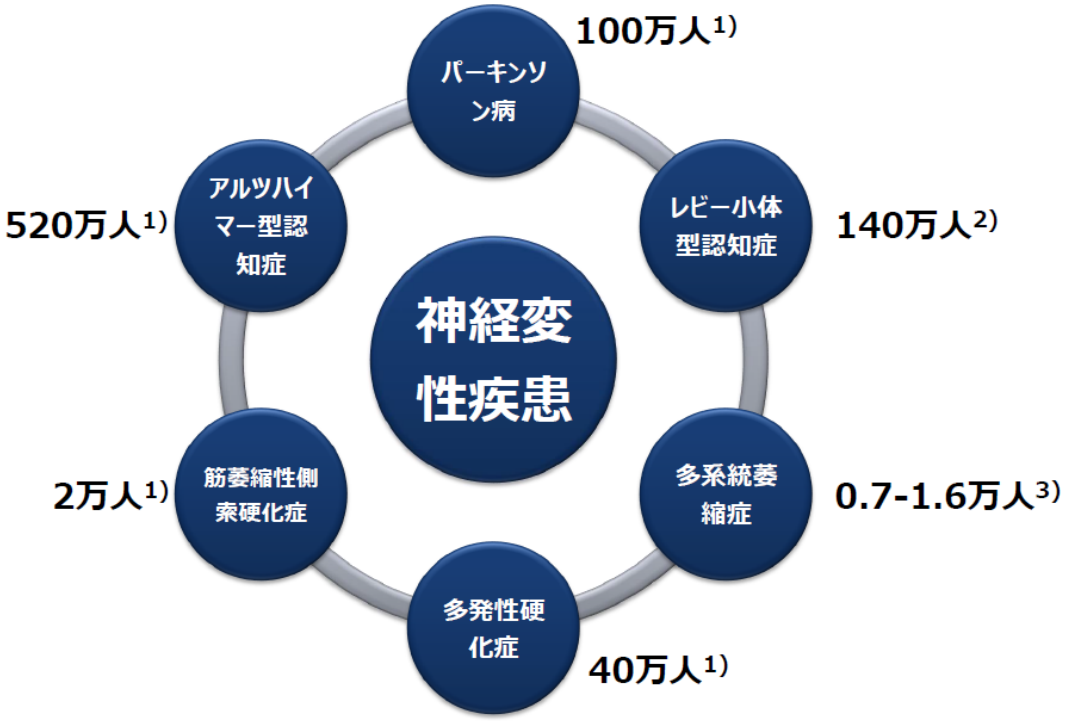

**S1P5作動薬は、神経症状の悪化を抑制**

小野薬品工業株式会社 17

S1P5 作動薬を用いた実験結果を示します。EAE という自己免疫性の脳脊髄炎モデルです。このモデルでは異常なα-シヌクレインの蓄積は認められませんが、S1P5 作動薬の予防投与によって、神経症状スコアの悪化を用量依存的に抑制する結果が得られています。

これは、神経の変性を抑制した結果と考えており、S1P5 作動薬がオリゴデンドロサイトの分化促進、脱髄の抑制作用を有していると考えています。

## 主な神経変性疾患と米国の患者数




1) : Thermo Fisher SCIENTIFIC Web https://www.thermofisher.com/blog/learning-at-the-bench/neuro_disease1/
2) : Lewvy Boday Dementia Association Web https://www.lbda.org/about-lbd/
3) : The portal for rare diseases and orphan drugs web https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN

小野薬品工業株式会社 18

様々な神経変性疾患が知られています。この中で、異常なα-シヌクレインの蓄積が認められる疾患としては、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症が知られています。現在、ONO-2808 はフェーズⅠの最終段階にありますが、その他の神経変性疾患も含めて、化合物のプロファイルを見ながら、適切な疾患を選択してフェーズⅡを実施していきます。