

内在性NFκB阻害因子の活性部位を用いた副作用の少ない新規抗炎症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

招へい准教授 岡本 一起

プロジェクト概要

【Unmet Medical Needs】

1. 炎症抑制に免疫抑制剤やバイオ製剤等の新薬が次々と開発・実装されている。だが、それら新薬は重症・劇症例での寛解維持が難しく、ステロイド抗炎症薬(SAIDs)以外に有効な治療薬がない。SAIDsはNFκB直接阻害により強力な抗炎症作用を持ち、重症・劇症例の寛解維持を可能にしている。
2. 結果的にSAIDsの長期大量投与が行われるが、ホルモン作用に起因する重篤副作用と易感染性の出現が継続的な治療を困難にしている。また、ステロイド抵抗性の出現も解決が必要な問題である。
3. SAIDsと同じ作用機序(NFκB直接阻害作用)を持ち、安全性の高いNFκB阻害薬が求められている。

【技術の特徴】

- ① ヒト全組織に内在するNFκB直接阻害因子(図1)の活性部位(6A)に細胞導入配列(CPP; 8R)を付加した抗炎症薬(6A-8R)を開発した。
- ② 6A-8RはNFκBを直接阻害するので、重症・劇症の長期寛解維持や治療に使用可能である。
- ③ 副作用が少なく安全性が高い(表1)ので、重篤副作用の問題を回避できる。
- ④ SAIDsとは異なる経路でNFκBを阻害するので、ステロイド抵抗性の克服が期待できる。
- ⑤ 臨床3教室との共同研究で、6A-8Rの疾患モデル動物での有効性を確認済み(表2)である。

図1.内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

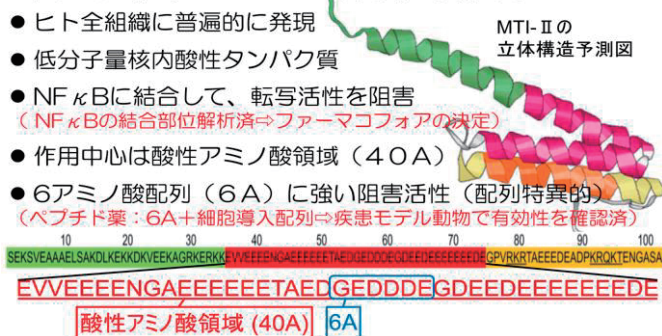


表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

動物試験	投与経路	MTI抗炎症薬	投与量	比較対象
カラゲニン誘導脚浮腫	腹腔内投与	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	0.4 μmol/ injection	インドメタシン 1.1 μmol/ injection
クロトン油誘導結膜炎	点眼	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	14 nmol/ drop	デキサメサゾン 13 nmol/ drop
クロトン油誘導結膜炎	点眼	6A+細胞導入配列 6A-8R (1928 Da)	330 nmol/ drop	デキサメサゾン 13 nmol/ drop
ダニ抗原誘導アトピー性皮膚炎	塗布投与 (軟膏と混合)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	170 nmol/ cm ² (皮膚萎縮を認めず)	ベタメタゾン (140 nmol/ cm ²) は重篤な皮膚萎縮を呈した。
コラーゲン誘導関節炎(リウマチ)	腹腔内投与 (28日間連続)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	0.6 μmol/ injection	

ステロイド薬を持つ副作用を示さない
反復投与と毒性なし

1. 内臓に怒張・肥大や萎縮は認められない。
2. 消化管に出血・びらん・潰瘍は認められない。
3. 血液生化学検査はNC群と有意差なし→血糖値の上昇認めず。
4. 白血球数・分画はNC群と有意差なし→好中球遊走能の低下認めず。

表2. 動物試験で有効性確認済みの用途(6A-8R)

大阪大学医学部臨床教室(産婦人科・眼科・整形外科)との共同研究の成果

1. 全身のホルモンバランスに影響せず、妊娠に向けての治療と両立する子宮内膜症治療薬 (ヒト子宮内膜症上皮細胞HMOsisの増殖抑制を確認済)
 2. 炎症関連性妊娠合併症の一つである早産の治療薬 (動物試験済)
 3. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
 4. 閉経後骨粗鬆症治療薬 (JCI Insight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能

今後の展開

- (1) MTIの活性部位(6A)を用いたペプチド薬→最適化
- (2) 6Aのファーマコフォア→低分子ケミカルの開発
ペプチドで十分な薬効があるが、低分子への展開も可能。
* NFκB結合(Kd)評価系とin vitro阻害活性評価系は構築済み。

企業様へ：共同研究希望

- ▶ 共同でペプチド薬の非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬のご指導をお願いできる企業様
- ▶ 低分子ケミカルの合成を共同で担当できる企業様

対象疾患: 変形性膝関節症、リウマチ、ぶどう膜炎、子宮内膜症、早産、その他のSAIDsの対象疾患。

特許情報: 特許第6830651号, Patent No. US7,932,226 B2, 特許第4874798号。

技術の特徴: SAIDsと同じ作用機序(NFκB阻害)を持ち、かつ副作用が少なく安全性の高い抗炎症薬の開発は、これまで実現していません。内在性のNFκB阻害因子を利用した創薬で、これを実現しました。

市場性: 現状のSAIDsに置き換わる市場性があります。SAIDsの副作用に苦しむ多くの患者さんを助けます。

希望する企業連携の内容: 共同研究で、非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬のご指導をお願い致します。