

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 粘膜上皮細胞の EP3/TLR3 軸を分子標的とする革新的抗炎症薬の開発
プロジェクトリーダー	: (株)ケムジェネシス
所属機関	
研究責任者	: 木下茂(京都府立医科大学)

1. 研究開発の目的

粘膜上皮細胞における EP3-TLR3 を介した炎症制御経路を標的とする革新的抗炎症薬開発に向け、既選定のリード化合物の構造を基に、最新のインシリコ創薬技術を用いて 10^9 以上の化合物の合成展開のシミュレーションを行い、新規コンビナトリアルライブラリー125 種類を合成する。EP3 強制発現細胞系など独自の活性検定系で高活性 EP3 アゴニスト作用化合物を選択し、独自に保有する動物モデルにおいて高活性を有する候補化合物を抽出しリード化合物を選定する。

2. 研究開発の概要

①成果

EP3-TLR3 を標的とした抗炎症薬開発に向けて、リード化合物を創出することを目標にした。既選定のリード化合物を基に、インシリコ創薬技術を用いてアゴニスト活性を指標としたシミュレーションを行いライブラリー候補化合物を選抜し、187の新規化合物を合成した。EP3 アゴニスト活性ならびに抗炎症作用に関わるサイトカイン産生抑制作用において、リード化合物よりも活性の高い化合物を複数同定した。EP3 アゴニスト活性とサイトカイン産生抑制作用の結果に相関が少なかったため、EP3 とともに別の作用機序が関与し抗炎症作用を発揮すると推測した。細胞毒性が低く、mRNA レベルのサイトカイン産生抑制作用も認められた化合物について、モデルマウスにおいて眼表面および皮膚の抗炎症効果を確認した(現在、n 数を増やした検証実験後のサンプルを解析中)。

研究開発目標	達成度
①インシリコ創薬技術を用いた化合物合成展開のシミュレーションと合成化合物の選択	①リード化合物をもとに 10^9 個以上の化合物の合成展開のシミュレーションを行い、予定通りの化合物数でターゲットを選択した(100%)
②in vitro アッセイによる化合物評価	②EP3 アゴニスト活性と抗炎症作用に有意な相関はなかったが、サイトカイン産生抑制作用がかなり強い化合物を複数同定した(100%)
③in vivo マウスモデルでの抗炎症作用解析	③眼表面炎症に加えて接触皮膚炎のモデルマウスにおいて抗炎症効果を確認した(90%)
④化合物の合成展開	④予定通り、1 次ライブラリーを合成後、in vitro 評価結果を基によりドラッグライクな 2 次ライブラリーを合成した(100%)

②今後の展開

抗炎症作用に関わる作用メカニズムのさらなる解明を目指すとともに、CXCL10 など mRNA レベルでサイトカイン産生抑制作用が認められた化合物を中心に特許出願を行い、in vivo で眼表面と皮膚での抗炎症効果の確証を得ることによって、実用化ステージでの研究開発を進める予定である。

3. 総合所見

シード化合物を基に、 10^9 個のライブラリーより in silico の計算結果に基づき、シード化合物 X より強い EP3 アゴニスト活性と in vitro サイトカイン産生抑制作用及び接触性皮膚炎モデルマウスでの抗炎症作用を有する数個の新規化合物を同定したことは評価できる。一方、これらの新規化合物は、EP3 に選択的ではなく、EP3 欠損細胞でも濃度依存的に Ca^{+} の influx を誘導する。また、EP3 アゴニスト活性の強さと in vitro 及び in vivo の抗炎症作用が相関せず、さらに、EP3 アゴニスト活性のない化合物も in vitro 及び in vivo の抗炎症作用を示しており、副作用の懸念は残る。今後は、同定した化合物の作用機序の解明とともに、EP3 アゴニストの抗粘膜炎症薬としてのポテンシャルについて更なる検討が必要であるが、そもそも上皮細胞への作用だけで炎症をどれ程抑えられるのかという本質的な問題があるため、イノベーション創出の可能性については疑問が残る。