

実施企業名：大塚化学株式会社

研究課題名：細菌クオラムセンシングを標的とした創薬とその医療応用

1. 研究の概要

クオラムセンシング(QS)と呼ばれる細胞間コミュニケーションが従来の抗生物質の作用機構とは異なる新規創薬ターゲットである可能性が提唱され、注目を集めている。本研究は、グラム陰性菌を標的とし、病原性の発現を制御している QS を阻害することで、従来の殺菌・除菌を目的とした抗生物質とは本質的に異なるタイプの薬剤開発を目指す。特に、同種細胞間あるいは異種細胞間の QS を阻害することによりバイオフィルムの接着・形成の阻害または破壊する作用機構を持ち、単独または低濃度の殺菌型抗生物質との併用で臨床効果が期待できる革新的な薬剤を、口腔領域またはそれ以外の医療領域で見いだすことを目的とする。

2. 研究目標の達成状況と実用化への展望

期待以上の成果が得られ、実用化の可能性も期待できる。

□ 研究目標の達成状況

研究目標	達成状況
緑膿菌、歯周病菌の臨床株において、バイオフィルム合成阻害効果のある化合物 1~3 種を見出し、臨床検討ステージへ移行できる準備段階にまで到達する。	370 種類の QS シグナル類似体ライブラリー作製、緑膿菌 QS 阻害効果指標に基づくスクリーニングによって、9 種類の高活性 QS 阻害剤を発見し、緑膿菌、口腔細菌におけるバイオフィルム(BF)阻害評価等の結果から総合的に判断し、5 種類の化合物を選抜した。 これら 5 種類の製造法を確立するとともに、安全性評価を実施し、臨床検討フェーズへの準備段階に到達した。

□ 採択企業における実用化への展望

臨床株を用いた試験や動物実験を計画・実施しており、次のステージである臨床検討に向けて、着実に進行中であるとしている。

3. 総合所見

《総合》

期待以上の成果が得られ、実用化の可能性も期待できる。

クオラムセンシング(QS)を標的とした薬剤の開発研究という難しいテーマに対して、当初の目標以上の成果が得られていると認められる。また、本研究を通じて発見した QS 阻害剤は目標とした口腔領域以外に、農業分野への応用にも成果が出つつあることも期待できる。 今後は、実使用条件での阻害効果や殺菌作用の検証を進めていく中で、活性等の本薬剤候補化合物の優位性を示す重要特性の更なる向上を目指してほしい。

既に基礎から臨床までカバーする共同研究体制を構築し、将来の実用化に向けた体制整備も着実に進めていることから、今後の発展を大いに期待する。

《詳細》

370 種類のライブラリーの中から、緑膿菌と口腔細菌でのバイオフィルム阻害効果を有すると認められる 5 種類の開発候補化合物を選択し、安全性評価(経口急性毒性、変異原性、刺激性試験)を実施し、重篤な毒性がないとの結果が示されている点、製造法の検討も行って、生産の可能性を示すまでに至った点など、当初の目標以上の進展があり高く評価できる。なお、QS 阻害剤の活性については、今後の臨床試験などの実使用条件での検証を進める中で、さらなる改善がはかられることを期待する。

バイオフィルム形成阻害に関連して、3 件の特許を出願したことは高く評価できる。ただし、他社の動きも気になる点であり、今後も引き続き、他社の研究動向と特許出願状況に注意を払うとともに、用途、製法、製剤等を含む特許戦略の構築も確実に進めていく必要がある。

動物モデルでの効果実証や安全性評価などをクリアすれば、既存薬にないユニークな作用メカニズムを有する感染症治療薬、歯周病予防・治療薬になる可能性があるため、医薬部外品だけでなく医薬品開発の実現を期待したい。また、農業分野でも、イネに感染する病害細菌の防除剤の開発を優先することを決めており、企業化開発の可能性は十分にある。

臨床試験など、実使用条件での有効性を発揮できるかどうかは鍵となる。

本開発研究では、QS 阻害剤としてのバイオフィルム形成阻害と剥離効果をもとに、医薬品、オーラルケア、農業、工業の各分野への応用の可能性検討が積極的に行われており、新産業および新事業創出の期待度も高く、今後の発展を大いに期待したい。