

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	: 新規シグナルパスウェイを制御する炎症性疾患・アトピー治療薬の実用化研究
プロジェクトリーダー	: (株)桃谷順天館
所属機関	
研究責任者	: 竹森洋 ((独)医薬基盤研究所)

1. 研究開発の目的

痒みに悩まされる患者さんは生活全般にストレスを抱えており、健常者に比べ生活の質は低い。本研究課題は新たな痒みシグナル伝達機構を解明・制御することにより、画期的な鎮痒法を提供することで生活の質を改善し、より豊かな生活を送る基盤整備に貢献する。具体的には、新規炎症制御シグナル塩誘導性キナーゼ 3(SIK3)の活性を抑制する低分子ペテロシン B の作用機序解明と抗炎症剤として活用する際の方法を開発することを目的とする。

2. 研究開発の概要

①成果

新たな炎症シグナル制御の標的として、塩誘導性キナーゼ(SIK)ファミリーが注目されている。本研究では、SIK3 遺伝子破壊(KO)マウスの血中 IgE が低い点と、SIK3 シグナルを抑制する低分子化合物ペテロシン B に着目し、生体マウス及び培養ヒト皮膚ケラチノサイトにおける痒み誘発時の炎症度合いを評価した。また、ペテロシン B による痒み軽減の分子機構解明のために、培養ヒト皮膚ケラチノサイトの炎症誘導モデルでの炎症シグナルの活性化状態や炎症性サイトカインである IL-1b 分泌への影響を検討する中で、ペテロシン B の抗炎症作用を評価した。また、ペテロシン B の実用化のために、物質としての安定性を、加速度試験を行い、ペテロシン B の分解産物の検出で検討した。さらに、既出願の特許に関して、追加結果が必要か否かを検討し、特許事務所から既出願の内容で十分な結果であるとの回答を得た。本研究によって、ペテロシン B の新たな皮膚炎症薬として実用化の基盤構築ができた。

研究開発目標	達成度
①ペテロシン B の皮膚炎に対する薬理作用を評価する	①SIK3-KO マウスでは皮膚炎は発症せず、血中 IgE も上昇しなかった。ペテロシン B 投与マウスでも、痒み誘導処理 1 週間で、引っ掻き痕の 60%の低下と、血中 IgE 上昇の 80%の抑制を観察した。また、2 週後でも、血中 IgE 上昇の 30%低下を観察した。病理検査は顕著な差が検出できた。従って、SIK3 シグナル阻害が皮膚における抗炎症作用を発揮することが示唆された。 達成度 100%
②ペテロシン B の作用機序を詳細に解明する	②遺伝子発現解析から、皮膚炎に関係するカスパーゼ1とIL-1b の関与を予想した。代謝産物(メタボローム)の解析から、エネルギー代謝低下が作用機序である可能性が示唆された。達成度 100%

<p>③プテロシン B のヒトに対する有効性を予測する</p>	<p>③カスパーゼ1活性化抑制及び分泌 IL-1b の低下をヒト培養皮膚ケラチノサイトで確認できた。また、プテロシン B 投与は、アミノ酸代謝を低下させる点で、他の抗炎症作用物質と似ていた。ミトコンドリア機能抑制も検出され、他のミトコンドリア機能修飾剤でも抗炎症作用が検出できた。プテロシンBが皮膚炎症に有効であることが分かった。達成度 90%</p>
<p>④プテロシンBの医薬部外品としての安定性を評価する</p>	<p>④プテロシン B は加速試験から、室温 3 年間で 90% 以上の安定性が予測された。達成度 100%</p>

②今後の展開

医薬品として開発する場合は、公的な研究開発支援制度(シーズ育成タイプ・実用化挑戦タイプ(創薬開発)等)を活用して安全性の評価や治験を行い、有用性が認められれば製薬企業へ導出することも視野に入れて進める。 SIK 阻害剤の炎症性疾患への応用は米・英国で進められており、プテロシン類以外の基本骨格も視野にいれて開発を進める必要がある。

一方、今回見出したプテロシン B の抗炎症作用を介したメラニン合成抑制作用などの別の皮膚疾患の用途は、医薬部外品の範囲であるため、自社開発を進めることも可能であり、その場合は医薬部外品の承認を目指す。

3. 総合所見

シズ化合物(プテロシンB)の SIK3 活性抑制による抗炎症作用を明らかにした点は意義があり、目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

これらの成果は、SIK3-カスパーゼ 1 活性化経路の阻害剤であるプテロシン B の、アトピー性皮膚炎の治療薬としての有用性やメラニン合成抑制医薬部外品としての有用性を示唆しており、ヒトへの実用が期待される。

今後は作用機序の詳細解明と副作用の検討が重要になる。