

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	: 新薬創出を目指した新規H-PGDS阻害剤の開発
プロジェクトリーダー	: 旭化成ファーマ(株)
所属機関	
研究責任者	: 裏出良博(筑波大学)

1. 研究開発の目的

本課題における研究目的は「H-PGDS 阻害作用に基づく褥瘡治療剤を提供する」ことにある。褥瘡とは、身体の突出部の組織が圧迫されて壊死を起こし、結果として創傷となる状態であり、長期に渡って臥床状態にある患者に見られる疾患である。褥瘡の治療薬は、肉芽形成促進作用を持つフィブラストプレーが良く使われているが、それを含め全て外用薬のみであり、患者の QOL 向上に貢献し得る「経口投与可能な」褥瘡治療薬はニーズが高いと考えられる。独自の知見から、H-PGDS 阻害作用剤が創傷治癒促進作用を持つことを見出したことから、新規メカニズムを有する経口投与可能な褥瘡治療薬の創出が可能と考え、本研究を開始するに至った。

2. 研究開発の概要

①成果

最初に褥瘡治療薬と創傷治癒促進作用の関係性が報告されているマウス皮膚全層欠損モデルを用いて、過去に別疾患で前臨床入りしている H-PGDS 阻害剤の評価を行った。この結果から新規化合物の経口投与で創傷治癒効果を示す事を本プロジェクトの目標と設定した。続いて、本課題採択時に所有していた出発物質を基に、活性向上-体内動態改善-安全性維持を指標とした誘導体合成を開始した。X 線結晶構造解析結果を用いた論理的化合物デザインと、高い再現性と迅速な作業性を持つ評価系を背景として構造活性相関解析を駆使して 132 個の新規化合物を合成し、103 個の化合物を購入した。これらの化合物から研究期間内に前臨床入りした既存化合物 TFC-007 と同程度の阻害活性を示す F206-092、U-000012、U-000018 を入手する事に成功した。細胞活性においても F206-093、U-000018、U-000096 は 10 倍以内の乖離であった。そして F206-092 は経口投与で 15mg/kg で有意に創傷治癒効果を示す事が出来た。

研究開発目標	達成度
① 高い H-PGDS 酵素結合阻害活性を有し、医薬リードとして適した化合物を 3 種類以上見出すこと	① 過去別疾患で前臨床入りした化合物 (TFC-007) と同等程度の阻害活性を有し、医薬品への展開性も見込める化合物を 3 種類取得することができた。
② 細胞系活性と H-PGDS 精製酵素阻害活性の乖離が 10 倍以内の化合物を得ること	② 細胞評価結果により、3 種類の化合物が 10 倍以内の乖離であることを確認した。
③ 動物モデル(経口投与)で薬理活性を示す化合物の取得	③ 15mg/kg、一日 2 回の経口投与にてマウス動物モデルで薬効を示す化合物を 1 種類取得した。

②今後の展開

今後、褥瘡モデルであるマウス皮膚圧迫モデル実験において、経口投与で H-PGDS 阻害剤の有効性を

検証する。誘導体の最適化については、研究開発のための予算と研究体制が確保できたところで、改めて計画をする。

H-PGDS 阻害剤には、褥瘡の進行の一原因である「圧迫による虚血状態」を改善する効果が期待される。従って、創傷治癒促進効果と虚血状態の改善を併せ持つ化合物の創出は、他の追随を許さない独創性、優位性を示す可能性が高い。

今後は、さらにマウス皮膚圧迫モデルを褥瘡の病態モデルとして検討・確立し、既存薬に対する優位性を示すことを目標とする。これにより、画期的な新規褥瘡治療薬として新事業を創出できることを期待している。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待される。

既存の PGDS 阻害薬と同程度以上の薬理作用を有する経口投与可能な化合物を探索し、マウスで PK 試験をおこない、創傷治癒促進効果があることを示し、ほぼ所期の目的を達成している。ただし、臨床効果が十分期待できるかどうかは今後検討する必要がある。

また、産学の連携は役割分担が補完され、効果的に行われている。