

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 | : 結核菌表層脂質をリード化合物とする抗アレルギー化合物の創製 |
| プロジェクトリーダー | : 日本ビーシージー製造(株) |
| 所属機関 | : 日本ビーシージー製造(株) |
| 研究責任者 | : 田中浩士(東京工業大学) |

1. 研究開発の目的

結核予防 BCG ワクチンは、接種によってアレルギー症状が緩和されるという臨床研究成績が得られている。近年、BCG の構成成分であるリポマンナン(LM)が、Th1 細胞分化促進、Th2 細胞分化抑制作用を示すことが見出された。現在、アレルギー疾患の治療法は抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の服薬、塗布による抗炎症作用を機序とする対症療法が主流である。近年では、FK506 塗布剤による亢進した免疫を抑制する薬物療法が行われているものの、根本的な治療・予防には至っていない。本研究では、LM をリードとした花粉症、アトピー性皮膚炎等アレルギー疾患の予防・治療薬の開発を目指し、構造の明らかな低分子 LM mimic を化学合成することにより、人の免疫を活用したアレルギー症状軽減、重症化を防ぐ根治的治療剤のシーズ開発を目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

リポマンナン類縁体と同様な TLR2 アゴニスト活性を有するリポペプチド(Pam3CSK4)をモデルにしたリポペプチド誘導体の検討により、有意な生物活性を持ち、大幅な水溶性および溶解性を高める脂質部を持つ誘導体を見出した。その知見をベースに、溶解性の向上が期待できかつ活性を有するリポペプチドの誘導体合成を行い、20 サンプル以上の化合物の合成を達成した。さらに、糖を有する脂質誘導体が、マウスでの Meth-A 腫瘍増殖抑制作用と、接触性皮膚炎マウスモデルでの静脈投与による IV 型アレルギー反応抑制作用を示すことを明らかにすることにより、in vivo 試験において効果を示す化合物を見出すことに成功した。この化合物は、抗アレルギー剤のリード候補として期待している。

| 研究開発目標 | 達成度 |
|---|---|
| ① リポマンナン類縁体の合成(10 化合物以上) | ① リードジマンノシルイノシトール 5mg の合成を達成した。さらに、リン脂質誘導体の固相合成法の開発に成功した。そこで、本プロジェクトの研究開発目標を、リポペプチド構造を有する可溶性分子の創製に変更し、その誘導体合成に傾注したため、リポマンナン類縁体の合成は中断した。50% |
| ④ リポペプチド誘導体の合成およびその in vitro・in vivo 評価による「リード化合物」の確認 | ④ 配糖体を含む 41 種のリポペプチド誘導体を合成した。これらの化合物から、in vitro (HEK-Blue-hTLR2 細胞)で MS-LM の 1/3 程度の TLR2 アゴニスト活性を示すものを見出し、IV 型アレルギー抑制効果を、マウスでの接触性皮膚反応抑制試験により明らかにし、リード候補化合物を見 |
| ②③のリポソーム製剤関連テーマは中止。 | |

②今後の展開

公的な研究開発支援制度を活用して、本開発研究で得られたリード化合物の製品化に向けた研究開発を継続する。用途及び利用分野は、アレルギー疾患またはがん免疫療法剤とし、これら領域への応用の可能性を探るため、まず対象アレルギー疾患の設定し、リード化合物の活性および生体への投与法等の最適化研究を行う。

3. 総合所見

一定の成果は得られているが、イノベーション創出の期待が低い。

リン脂質誘導体の合成法の開発に成功したことから、リポマンナン誘導体でなく、また既存の TLR2 作動性リポペプチドとは異なり、溶解性が改善しリポソーム化する必要のないリポペプチド及びそこにマンノース分子を導入した誘導体を作製できた。それらが TLR2 刺激活性を有することを明らかにし、特許出願した点は評価される。しかし、これら物質の刺激活性は弱く、また TTK-043 のマウスでの接触性皮膚炎抑制効果は非常に弱く、抗アレルギー剤開発の目的のためには、今後の更なる検討が必要である。