

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	: 多機能性糖脂質を用いた画期的免疫療法薬の開発
プロジェクトリーダー	: 大塚化学(株)
所属機関	
研究責任者	: 山本博文(徳島文理大学)

1. 研究開発の目的

最近、報告者らはアレルギー性ショックや炎症性障害等を引き起こすことなしに、免疫系を活性化して癌転移や菌増殖を強力に抑制する糖脂質ビザンチンを創製した。しかし、現状においては、ビザンチンが水に難溶性なため、投与する直前に大豆油に溶かしてポリソルベート 80 とマンニトールを添加して、特殊なペン型ソニーケーターを使って混和しながら注射用懸濁液に調製する必要がある。したがって、今後、実用化を視野に入れた活性試験や薬効評価等を円滑に遂行するためには、容易に調製可能な技術の確立や分子製剤学的工夫が必要であった。

2. 研究開発の概要

①成果

水溶性の向上を視野に入れたビザンチン関連化合物のデザインと合成、製剤化を通じて、注射用製剤として容易に調製可能な新規化合物を見出すことができた。本剤はマクロファージに作用して、オリジナルビザンチン以上の活性を発揮する。さらに、多剤耐性緑膿菌(臨床株)を用いた感染症モデルマウスに用いても優れた菌増殖抑制効果を示すことが分かった。

研究開発目標	達成度
①ビザンチンおよび関連化合物 0.21 mmol を 20 mL 以下 (10.5 mM 程度) の 5%ブドウ糖液、又は生理液等の適当な静脈用注射液で混和し、少なくとも 5 時間はクリーミングや合一の起こらない安定乳濁液もしくは懸濁液が調製できる条件を確立する。	① : 達成度 100% ビザンチンおよび関連化合物を用いて、溶解条件を異にしたサンプル製剤を計 350 種調製した。そして、安定性評価を行うことで、その中から目標の条件を満たす製剤を、4 種の新規ビザンチン関連化合物を用いて達成することができた。
②ビザンチン、あるいはビザンチン関連化合物を用いて①の条件を満たす製剤の活性評価を行う。そして、薬効と製剤安定性の両面から最適な条件や化合物を選択する。ビザンチン製剤、あるいはビザンチン関連化合物製剤として、活性を示すサンプル製剤を少なくとも 2 種は選定する。	② : 達成度 100% In vitro および in vivo の活性評価系を用いて、新たに見出した注射用製剤 4 種の効果を確認した。In vitro の系では、コントロールの 3 倍以上のサイトカイン遊離量を一つの指標としてスクリーニングを展開し、オリジナルのビザンチンの活性を上回る 2 種の製剤を見出すことができた。特に、高い活性を示した 1 種は、in vivo 系(緑膿菌感染マウスを用いた動物試験)においても、優れた菌増殖抑制効果を発揮することが分かった。

②今後の展開

今回、新たに見出されたビザンチン関連化合物は、これまで懸案であったビザンチンの溶解性の問題を克服した化合物であると共に、免疫活性化を基盤として菌の増殖を極めて効果的に抑制・予防できる。したがって、最終的には菌感染症治療もしくは予防の用途を取得した免疫療法薬として実用化したいと考えている。特に、有効性がすでに確認された多剤耐性緑膿菌をはじめ、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などの薬剤耐性菌に対して有効な治療薬として開発をめざす。

3. 総合所見

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。

目標の、ビザンチンの水溶性の問題を克服した化合物を開発したことは評価できる。TLR4 を介してマクロファージを活性化する新規化合物であるが、TACE 阻害作用を有していることから TNF α 遊離作用がないので、炎症惹起作用がないという特徴を持つ点は興味深い。一方、その特徴を示す決定的なデータが欲しいところである。今後は動物数を増やして用量依存性検討などについてデータを蓄積する必要がある。