

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	: コンビナトリアル合成を基盤とする抗ピロリ菌薬の開発
プロジェクトリーダー	: インタープロテイン株式会社
所属機関	
研究責任者	: 下村裕史 (自治医科大学)

1. 研究開発の目的

ピロリ菌の感染は、慢性萎縮性胃炎および消化性潰瘍の原因であり、長期間に渡るピロリ菌感染者では、胃癌を発症するリスクが顕著に高まる。従って、これら消化器病を予防・治療する上で本菌の除菌は重要である。しかしながら、既存の広域スペクトルの抗菌薬を服用するピロリ菌感染者では、下痢などの副作用がしばしば誘発される。さらに、既存の広域スペクトルの抗菌薬に対して耐性化したピロリ菌の臨床分離株も近年増加しており、その除菌率は年々低下の一途を辿っている。最近の研究において我々は、ビタミン D₃ 分解産物の VDP1 が、これまでにない全く新しい抗菌作用機序によって、ピロリ菌を選択的に殺菌することを示した。そこで、本研究では、コンビナトリアル合成の手法を用いて、VDP1 の構造を基本とした種々の新規化合物を合成し、それら新規化合物の中から VDP1 よりも優れた抗ピロリ菌活性を示す化合物の選定およびそれら新規化合物の抗ピロリ菌活性における構造活性相関の検討を行った。

2. 研究開発の概要

①成果

VDP1 の構造を基本とした 17 種の新規化合物の合成に成功した。17 種の新規化合物の内 3 種が、検討に用いたピロリ菌 5 株全てに対して最小殺菌濃度 (MBC) が 2.5 µg/ml 以下であった。一方、これら 3 種の化合物は、腸内細菌科細菌を含む一般細菌 (7 種) に対しては全く殺菌作用を示さず、それらの MBC は 50 µg/ml 以上であった。優れた抗ピロリ菌活性を有したこれら 3 種の化合物の哺乳類細胞における毒性を検討した結果、3 種の内 1 種は、細胞の生存性を 50 % 阻害する濃度 (IC₅₀) が 50 µg/ml 以上であった。VDP1 および新規合成化合物 (17 種) の抗ピロリ菌活性における構造活性相関の結果から、化合物構造中の特定の部位が、抗ピロリ菌活性の発現に重要な役割を果たすことが示された。

研究開発目標	達成度
① VDP1 類似体を最低 10 種合成する。	① VDP1 の骨格を基本とした化合物の合成および VDP1 とは異なる骨格の化合物の合成を行った。合成した化合物を用いての予備実験的な抗ピロリ菌活性の検討の後、その検討結果を基に更に新規化合物の合成を行った。最終的に 17 種の化合物の合成に成功した (100%達成)。
② ピロリ菌に対する最小殺菌濃度 (MBC) が 2.5 µg/ml 以下で、一般細菌に対する MBC が 50 µg/ml 以上の化合物を選定する。	② ①で合成した化合物について抗ピロリ菌活性の検討を行った。ピロリ菌 (5 株) に対して VDP1 と同等以上の殺菌作用を示す化合物が 7 種選定された。その 7 種の化合物の一般細菌 (7 種) に対する抗菌活性を検討した。7 種の化合物は、一般細菌に対して全く抗菌作用を示さなかった (100%達成)。

③ 哺乳類細胞の生存性を 50 % 阻害する濃度 (IC ₅₀) が 50 µg/ml 以上の化合物を選定する。	③ ②で選定した化合物 7 種の哺乳類細胞に対する毒性の検討を行った。化合物 7 種の内 3 種が、哺乳類細胞に対して低毒性であった(100%達成)。
--	---

②今後の展開

当該化合物の標的分子であると考えられるピロリ菌の主要なホスファチジルエタノールアミン(PE)分子種を化学的に合成し、それら PE 分子種と VDP1 等の結合様式を X 線結晶構造解析などによって明らかにする。VDP1 等が、ピロリ菌の細胞膜構造を崩壊させるような何らかの構造変化を PE 分子種に惹起することが実証された場合、VDP1 等のピロリ菌に対する選択的な抗菌作用機序が解明される。一方、一部の化合物が、特定の哺乳類細胞に強い細胞毒性を示すことを踏まえ、哺乳類細胞の膜を構成する最も主要なグリセロリン脂質であるホスファチジルコリン(PC)を抽出・精製すると共に、化合物が選択的に相互作用する PC 分子種の同定を行い、その PC 分子種と化合物との結合様式を X 線結晶構造解析などで解明することによって化合物の抗腫瘍作用機序を明らかにする。これらの一連の研究により、腫瘍細胞の膜脂質 (PC) を標的とする新しい作用機序の抗がん剤の研究開発へと発展することが期待される。

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。

VDP1 類似体を複数合成し、ピロリ菌および一般細菌に対し目標の抗菌性を示す化合物を選定した。

さらに、その中から細胞毒性の低い化合物を選定したことは評価できる。

現時点では産と学は効果的な連携となっているが、今後臨床・治験を進めるには製薬企業との連携が必要である。