

# 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : 阿蘇製薬 (株)

研究責任者 : 熊本大学 磯濱 洋一郎

研究開発課題名 : アクアポリン 3 発現亢進薬を応用した新たな創傷治癒促進剤の開発

## 1. 研究開発の目的

水チャネルの一種であるアクアポリン 3 (AQP3) は、皮膚のケラチノサイトに存在し、その欠損により創傷治癒の遅延が生じる。従って、AQP3 の発現亢進物質には創傷治癒促進作用が期待できる。我々は先に、AQP3 発現を促進する薬物をスクリーニングし、生薬ケイガイの MeOH 抽出エキスにその作用を見出し、ケイガイエキスを含む軟膏が動物実験での創傷治癒を促進することを明らかにしてきた。そこで本研究では、このケイガイエキスの AQP3 発現亢進作用を利用した新規創傷治癒促進薬の開発を究極の目標とし、これに向けてケイガイエキス中の活性成分を決定するとともに、その薬理活性の機序を解明し、さらに医薬品として応用するための適用に関する情報を得ることを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

本研究の最大の目標であったケイガイエキス中の活性成分については、2 成分の同定に至った。比較的強い活性を示した成分 1 は最大 (0.4 µg/ml) で AQP3 量を約 5 倍に増加させた。一方、比較的活性の弱い成分 2 (20 µg/ml) の作用は約 2 倍程度であった。ケイガイによる AQP3 の発現亢進作用を siRNA により抑制すると、ケラチノサイトの遊走促進作用は消失することを確認した。また、ケイガイエキスを軟膏剤として創傷部位に直接投与 (5 µg/site/day) すると、弱いながらも糖尿病罹患動物の創傷治癒を促進できることを見出すとともに、本エキスを経口投与 (1 g/kg) した動物でも、対照群に比べ有意に治癒が早いことが分った。さらに、AQP3 発現促進の機序として転写因子 E2F-1 が重要であることが示唆された。

### ②今後の展開

今回見出されたケイガイエキス中の活性成分を中心に、類似化合物および誘導体を作製、その作用を AQP3 および創傷治癒促進作用の両面から検討し、さらに活性の高い物質を医薬品の材料として利用することを目指す。現在のところ、経口剤ではなく、外用薬としての応用を考えており、これまでになかった画期的な創傷治癒促進薬の開発に繋がることを期待している。

## 3. 総合所見

一定の成果は得られたが、イノベーション創出の期待は低い。

ケイガイエキスの創傷治癒作用機序を明らかにしたことは評価できる。一方、同定した活性成分が既知化合物であり、その活性も評価されていないことや、ケイガイエキスの経口、経皮投与で医薬品レベルの活性が認められなかったことは残念である。

今後は、同定した活性成分の新規誘導体または高活性の新規活性成分を探索し、新規創傷治癒薬剤開発に繋げることを期待する。