

**医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)
平成 27 年度終了課題 事後評価報告書**

| | |
|-----------------------|--|
| プロジェクトリーダー (企業責任者) | 株式会社ゲノム創薬研究所 研究本部 主任研究員 臼井 公人 |
| 研究責任者 | 国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科 微生物薬品化学教室 関水 和久 |
| 支援タイプ | ハイリスク挑戦タイプ |
| 研究開発課題 | 新規環状ペプチド化合物の毒性、メカニズム解析 |

1. 研究開発の目的

株式会社ゲノム創薬研究所は、東京大学大学院薬学系研究科との共同研究開発により、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する新規抗生物質「ライソシン E」(旧名称: カイコシン E) の発見に成功した。ライソシン E は新規作用メカニズムにより優れた殺菌性を有し、マウスに対して良好な治療効果を示す。本研究開発ではライソシン E の実用化に向けて、抗生物質の生産性の向上、全合成経路の確立、治療メカニズムの解明、安全性に関する解析、薬物動態試験の基礎データなど非臨床試験の実施に必要なデータを取得することを目的とした。

2. 研究開発の概要

① 成果

本研究開発では、まず試験研究に必要なレベルのライソシン E 生産量の向上を目指し、ファーマンターでの生産・精製方法を確立した。これらにより調製したサンプルを用いて、基本的な薬理試験の一部を実施し、開発の問題となるような事象は認められなかった。東京大学大学院薬学系研究科による全合成経路の確立及び活性化因子の解析などから、ライソシン E とメナキノンの相互作用形態、及び、治療効果を発揮するメカニズムの一端を明らかにした。医薬品として使用できる塩への置換にも成功し、安定性・溶解度について問題無いことを確認した。マウス・ラット血液、ラット肝臓ホモジネートからの抽出方法を確立し、血液・臓器中でのライソシン E の安定性についても問題となる点は見いだされなかった。

| 研究開発目標 | 成果 |
|-------------------------|---|
| ① 発酵法によるライソシン E の生産性の向上 | ① 発酵生産により研究に必要な量の生産が達成できた。ファーマンターによる生産・精製および外注による生産・精製が可能となった。現在、臨床試験に必要な量の生産に向けて改良を実施中である。 |
| ② 全合成法の確立 | ② 一週間の工程一回あたり、収量 10 mg、収率 25.6 % の全合成経路が確立できた。 |
| ③ 治療効果を示すメカニズムの解明 | ③ ライソシン E の誘導体を用いて、活性に必要な部位等を明らかにした。また、生体分子により抗菌活性が促進されるメカニズムの一端を明らかにした。 |
| ④ ライソシン E の誘導体合成による最適化 | ④ 修飾可能部位を決定することができた。エナンチオマーが同等の殺菌活性を示すことにより光学活性がないメナキノンを標的とすることが支持された。 |

| | |
|--------------------|--|
| ⑤ ライソシン E の薬物動態の解析 | ⑤ マウス・ラット血液および肝臓ホモジネートからのライソシン E の抽出方法の確立に成功し、安定性についても試験できた。また医薬品として利用出来る塩への変換も成功し、溶解度も問題にならないことを確認した。 |
| ⑥ 安全性の確立 | ⑥ マウス、及びラットにおける毒性試験で特に問題となる毒性は認められなかった。 |

②今後の展開

AMED 創薬支援ネットワークおよび大学との協力体制のもと、研究開発を推進する。非臨床試験を円滑に実施するために必要なライソシン E を得るために、発酵生産で g/L オーダーの生産量を目指す。これと並行して、CRO による薬理試験・毒性試験を実施する。

3. 総合所見

ライソシン E は新規物質であり、作用機序もユニークであり、多剤耐性菌に有効であることから、新規抗菌剤としてのイノベーションに期待が持たれる。

研究開始当初の課題であった発酵生産効率に一定の改善が認められ、ハイリスク挑戦課題としての目標は概ね達成し、医薬品開発へ向けて前進がみられた。

今後は、抗菌スペクトラムや *in vivo* 感染症モデルで有効性や多剤への優位性など、薬剤の特徴を明らかにし、目標とする開発品のプロファイルを明確にすることが必要であり、また、商業用に、さらなる生産効率の向上が必要と考えられる。

今後、AMED 創薬支援ネットワークとの協力の下に、実用化にむけた研究開発の一層の推進が期待される。

※記載の情報は平成 28 年 1 月時点の情報です。