

**創薬基盤推進研究事業 研究開発課題**  
**中間評価報告書**

研究開発課題名	イマチニブをツールとした自己免疫性水疱症における創薬基盤研究
代表機関名	国立大学法人京都大学
研究開発代表者名	椛島 健治
全研究開発期間	平成28年度 ~ 平成32年度 (予定)

1. 研究開発成果

【研究の背景と目標】本研究は、イマチニブをツールとして、自己免疫性水疱症の介入試験（臨床試験）を実施し、その結果をもとに、イマチニブの自己免疫性水疱症改善作用のメカニズムを解明し、革新的医薬品を創出することを目的とする。

イマチニブは、チロシンリン酸化酵素を抑制する分子標的薬として、慢性骨髄性白血病の治療に用いられる。一方、我々は、イマチニブが、血管内皮の透過性を低下させ、血中抗体の漏出を抑制することを見出した。また、尋常性天疱瘡モデルマウスにイマチニブを投与すると、天疱瘡様症状の発症を抑制できることを見出した。これらの知見から、天疱瘡群や類天疱瘡群などの自己免疫性水疱症の治療にイマチニブを応用できるのではないかと考えた。

以上の考察から、二つの研究目標を設定した。第一に、自己免疫性水疱症（天疱瘡群、類天疱瘡群）の患者に、イマチニブを投与する介入試験を実施することを目標とした。第二に、血管内皮を介した抗体移行における、イマチニブの標的分子を同定することを目標とした。

【研究成果】本報告書作成時点で、3例の自己免疫性水疱症患者の臨床試験が終了した。試験参加者は、ステロイド全身投与による標準治療下に、イマチニブを7日間内服した。その結果、3例とも、水疱の新生抑制効果など、イマチニブによると考えられる、生活の質（QOL）の改善を確認した。

イマチニブによる血中抗体移行抑制機構の詳細は、現在解析中である。少なくともその一部は、血管内皮細胞の小胞輸送に関係することを見出している。

【今後の研究の方向性】イマチニブによるQOLの改善のメカニズムを解明することで、ステロイド治療を補完する新たな治療薬の創出が可能になると考えられる。イマチニブの標的分子に介入する治療法は、自己免疫性水疱症だけでなく、重症筋無力症など、自己抗体が病態に関与する種々の自己免疫性疾患の治療にも応用できると考える。

本研究で創出される治療薬のコンセプトは、血管内自己抗体が標的臓器に到達することの抑制であり、特に、自己免疫疾患発症直後や急性増悪期の初期治療で有用と考えられる。さらに、血管内皮の透過性を制御することで、任意の臓器に任意の時間に薬剤を送達する新たな drug delivery system の開発にも応用可能である。

## 2. 総合評価

- ・優れている

### 【評価コメント】

イマチニブが血中抗体の漏出を抑制するという独自の発見に基づく新規性の高い着眼点がユニークな研究である。病態に自己抗体が関与する可能性を示唆したことは評価できる。

本研究課題は、リバーズ・トランスレーショナルリサーチを展開するプロジェクトであるので、研究の起点となる臨床試験を速やかに進捗させること。また、介入試験に参加する患者については、試験参加前のヒストリカルデータを十分に収集し活用すること。

以上