

# 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題 事後評価報告書

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 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                     |
| 職名       | 教授                             |
| 研究開発代表者名 | 椛島 健治                          |
| 全研究開発期間  | 平成 28 年度～令和 2 年度               |

## 1. 研究開発成果

### 【背景と目標】

本研究はイマチニブをツールとして革新的医薬品を創出することを目的とする。イマチニブがマウスの実験的自己免疫性水疱症を抑制することから、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(臨床研究)を実施する。そこで得られたデータをもとに創薬基礎・応用研究を推進し、イマチニブの作用機序を解析する。さらに作用機序に基づく創薬の実現に向け、標的候補因子を探索し、革新的医薬品を創出する。

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】

#### (1) イマチニブによる自己免疫性水疱症患者の治療の試み

有害事象の有無、皮膚病変の重症度スコアの改善、そう痒の改善を評価項目とした。

イマチニブ介入試験に 12 名が参加した。類天疱瘡群は 7 名(女性 4 名、男性 3 名)だった。天疱瘡群は 5 名(女性 2 名、男性 3 名)だった。イマチニブ介入試験参加者は、ステロイド全身投与による標準治療に加えて、治療 0 日から 6 日までの 7 日間、イマチニブを内服した。

対照は、ステロイド全身投与による標準治療で治療された患者 31 名を設定した。類天疱瘡群は 21 名(女性 11 名、男性 10 名)だった。天疱瘡群は 10 名(女性 5 名、男性 5 名)だった。

イマチニブによる重篤な有害事象は認められなかった。

皮膚重症度(新生水疱と紅斑)は、治療第 0 日の重症度を 100%とした時の、治療第 7 日の相対的スコアは、観察群が 65%、介入群が 43%だった。

類天疱瘡群ではそう痒を随伴した。スコアは、visual assisted score (VAS)を用いた。認知症の患者はスコアを採取できなかったため解析対象から除外した。イマチニブ介入群 4 名、観察群(イマチニブ非介入群)5 名のスコアを採取した。治療第 0 日のスコアを 100%として、第 7 日の相対的スコア (%)を評価した。イマチニブ介入群は 35%、非介入群は 97%だった。

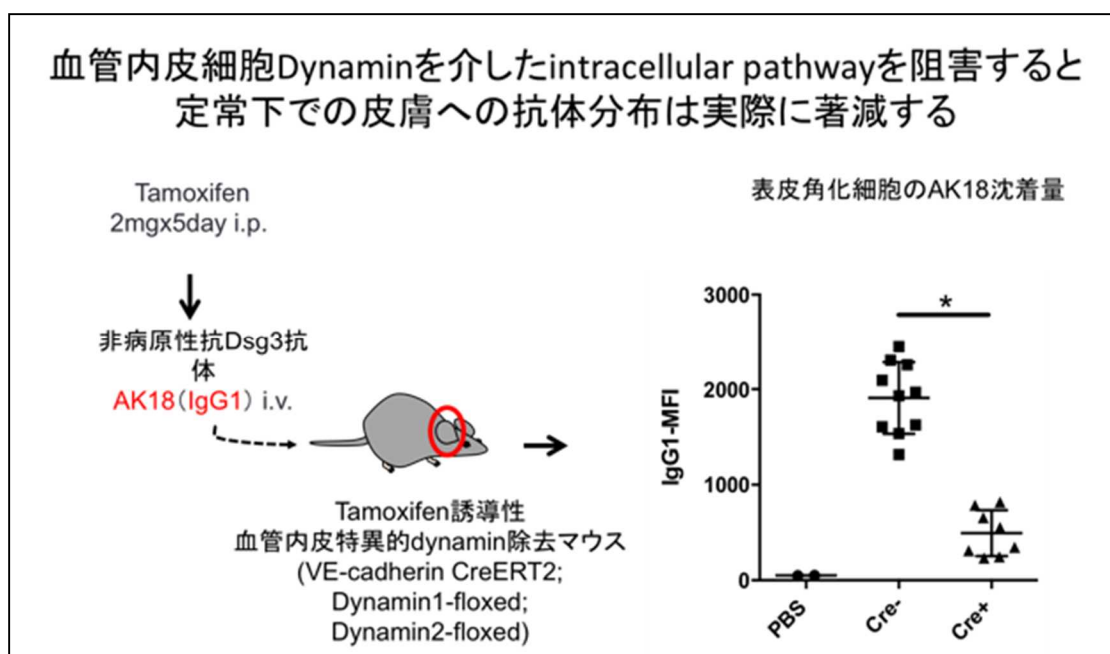
以上から、イマチニブが水疱性類天疱瘡の症状を改善すると考えた。

## (2)イマチニブ作用機序を解明するために動物モデルの作出

皮膚への抗体分布の経路の解明と、その経路へのイマチニブの関与を明らかにすることを目的にモデル動物を構築した。

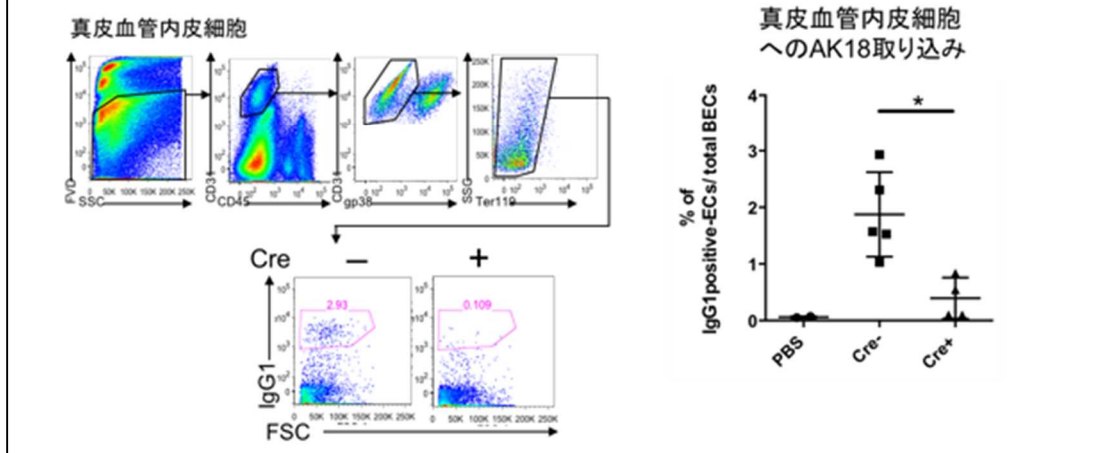
血管内皮の小胞輸送は、dynamin が関わっている。そこで、*VE-cadherin* 制御下に CreERT2 を強制発現させたトランスジェニックマウスと、*Dynamin-1,2-floxed* マウスを交配した。このマウスに tamoxifen を投与すると、血管内皮細胞の dynamin 遺伝子を欠失させられる。

本マウスを解析したところ、皮膚への抗体沈着、および、血管内皮細胞への抗体取り込みが、dynamin に依存することを解明した。



**【血管内皮特異的 dynamin 除去マウス】**血管内皮の dynamin を欠損させると、血中抗体 AK18 の皮膚への移行が抑制される。

同マウスでは血管内皮細胞への抗体取り込みも著減し  
生体におけるintracellular pathwayの重要性を支持する



【Dynamitin と抗体取り込み量の関係】血管内皮細胞の dynamitin を欠損させると、血管内皮細胞内への AK18(IgG1)の取り込み量も減少する。

【今後の方向】

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。

OUTLINE OF THE RESEARCH

**BACKGROUND** Imatinib is used in the treatment of chronic myelogenous leukemia as a molecular-targeted drug that suppresses tyrosine kinase. On the other hand, we have found that imatinib reduces the permeability of vascular endothelium and suppresses the leakage of blood antibodies. We also found that administration of imatinib to pemphigus vulgaris model mice can suppress the onset of pemphigus-like symptoms. Based on these findings, we thought that imatinib could be applied to the treatment of autoimmune vesicular diseases such as pemphigus group and pemphigoid group.

**OBJECTIVE** The purpose of this study is to create innovative medicines using imatinib as a tool. Since imatinib suppresses experimental autoimmune vesicular disease in mice, an intervention study (clinical study) for autoimmune vesicular disease will be conducted using imatinib as a tool. Based on the data obtained there, we will promote basic and applied research on drug discovery and analyze the

mechanism of action of imatinib. Furthermore, we will search for target candidate factors and create innovative drugs for the realization of drug discovery based on the mechanism of action.

Based on the above considerations, two research goals were set. First, the goal was to conduct an intervention study in which imatinib was administered to patients with autoimmune vesicular disease (pemphigoid group, pemphigoid group). Second, we aimed to identify the target molecule of imatinib in antibody transfer via the vascular endothelium.

## **RESULTS**

### **(1) Attempt to treat patients with autoimmune bullous disease with imatinib**

The evaluation items were the presence or absence of adverse events, improvement of the severity score of skin lesions, and improvement of pruritus. There were no serious adverse events from imatinib. The skin severity (new blisters and erythema) was 65% in the observation group and 43% in the intervention group when the severity on the 0th day of treatment was 100%. The pemphigoid group was accompanied by pruritus. As the score, the visual assisted score (VAS) was used. Patients with dementia could not be scored and were excluded from the analysis. Scores were collected from 4 subjects in the imatinib intervention group and 5 subjects in the observation group (imatinib non-intervention group). The relative score (%) on the 7th day was evaluated with the score on the 0th day of treatment as 100%. 35% of the imatinib intervention group and 97% of the non-intervention group.

### **(2) Creation of animal models to elucidate the mechanism of action of imatinib**

A model animal was constructed with the aim of elucidating the pathway of antibody distribution to the skin and clarifying the involvement of imatinib in that pathway. Dynamin is involved in vesicle transport of the vascular endothelium. Therefore, transgenic mice in which CreERT2 was forcibly expressed under VE-cadherin control were bred with Dynamin-1,2-floxed mice. Administration of tamoxifen to these mice results in deletion of the dynamin gene in vascular endothelial cells. Analysis of this mouse revealed that antibody deposition on the skin and antibody uptake into vascular endothelial cells depend on dynamin.

## 2. 総合評価

良い

### 【評価コメント】

発症機序が解明されていない自己免疫性水泡症において、既存のモデルよりも臨床像を忠実に反映したモデル動物を作製し、創薬標的分子の絞り込みを行い、創薬の可能性を示したことは評価出来る。一方、病勢を把握するバイオマーカーの同定、介入試験の進捗は限定的となったが、イマチニブが重症度スコア改善や瘙痒抑制効果を示す可能性を示すなど、自己免疫性水泡症治療に貢献する一定の成果を得た。

今後、参画企業とも連携しながら、介入試験の数を増やすとともに、併用するステロイド投与のプロトコールを明確にして、自己免疫水疱症の治療薬開発に向けて創薬研究を進展することを期待する。

以上