

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム セットアップスキーム (ACT-MS)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 選択的 IgA クラススイッチ誘導による花粉症の根本的治療
(英語) Radical treatment of hay fever by selective IgA class switching

研究開発実施期間: 令和2年8月25日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 新藏 礼子
(英語) Reiko Shinkura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人東京大学・定量生命科学研究所・教授
(英語) The University of Tokyo, Institute for Quantitative Biosciences, Professor

II 研究開発の概要

・目的

炎症、アレルギー、自己免疫疾患などの免疫系の病気は、免疫反応そのものが異常なのではなく、反応が制御不能になることが原因であり、免疫系の調節機能を生かしながらアンバランスを是正することがこれらの病態の根本治療につながると研究開発代表者は考える。現在、アレルギーにおいては、まず Th2 優位な状況がアレルギー病態の大元であると考えられているが、なぜ Th2 優位であるかについては議論があるがよくわかっていない。研究開発代表者らが約 3,400 種類の化合物ライブラリーに対して実施した先行スクリーニングで見出した IgM⁺ B 細胞を IgE ではなく IgA へと選択的クラススイッチを誘導する 3 種の候補化合物は、いずれもプロテインキナーゼ C (PKC) 活性化剤であった。一般に PKC 活性化剤は発がん性があると考えられているが、研究開発代表者らは、発がん性のない PKC 活性化剤 (Bryostatin 1) を文献検索により見つけた。Bryostatin 1 はアルツハイマー病治療薬、抗がん剤、HIV 治療薬として複数の臨床試験が米国で実施されており、安全性に関しても問題ない。一方、今まで PKC 活性化剤が IgA へのクラススイッチに直接関与するという報告はない。近年の活発な研究により、Bryostatin 1 が副作用の少ない抗がん剤、アルツハイマー病や HIV 治療薬としての有用性が示されている。研究開発代表者らが見出した Bryostatin 1 は B 細胞を IgA に高選択的にクラススイッチ誘導する前例のない化合物であり、本課題では、花粉症モデルマウスにおける Bryostatin 1 の至適投与量と投与経路を定め、同時に構造-活性相関に基づく分子メカニズムの解明

を目指す。

・結果

1、Bryostatin 1 の最適投与経路と投与量

スギ花粉症マウスモデルにおける Bryostatin 1 の投与方法について、経口、経鼻、腹腔内投与、それぞれに対して 3 種の異なる投与量によるアレルギー症状抑制効果を比較した。その結果、Bryostatin 1 20 ng 経鼻投与が最適な投与方法であることがわかった。Bryostatin 1 20 ng 経鼻投与が、スギ花粉症を誘発したマウスの鼻掻き様行動とくしゃみの回数などのアレルギー症状を有意に減少させることを見出した。Bryostatin 1 投与マウスでは、血清中と肺胞洗浄液中の IgE 抗体価の減少、肺胞洗浄液中のリンパ球や好酸球数の減少、縦隔リンパ節細胞による Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)の産生減少も確認され、アレルギー反応の顕著な抑制効果を認めた。一方で、血清中と肺胞洗浄液中の IgA 抗体価は維持されており、*in vivo*において抗体産生全体が抑制されたわけではないことを確認した。

2、IgA への選択的クラススイッチメカニズム

IgA 抗体が維持されながら IgE 抗体の産生が抑制されるメカニズムの作用点は、クラススイッチに先立って起こる各抗体クラスの遺伝子の転写制御、もしくはクラススイッチ組み換え後に起こる B 細胞から抗体産生細胞への分化制御、などが考えられる。研究開発代表者らはこれらのうち、Bryostatin 1 は B 細胞の抗体遺伝子転写制御 (IgA と IgE 抗体遺伝子の転写を逆方向に Bryostatin 1 が制御) により、IgA 抗体産生を維持しながら IgE 抗体産生を抑制することを明らかにした。

3、構造—活性相関に基づく Bryostatin 1 の類似化合物の検討

Bryostatin 1 は海洋生物由来の天然物であり、収量が限られる。実用化に向けて、安定的に原薬が供給されることが重要であると考え、Bryostatin 1 と同等の効果を持つ化合物の検索を行った。新たな化合物スクリーニングからジテルペン類に Bryostatin 1 と同等の活性を示す化合物を見つけることができた。見出した 3 種のジテルペン類の一つである Ingenol mebutate は米国で臨床開発されていることがデータ検索により判明した。そこで、臨床試験に使える GMP 製造品を輸入できるかどうかを問い合わせたところ、すでに販売されていないことがわかった。その理由は、皮膚への塗布により、治験段階では報告がなかった皮膚がんの副作用報告があったためであった。おそらく皮膚への塗布が頻回に行われた結果、判明した副作用と考える。そのため、当初予定していた Ingenol mebutate のマウス花粉症モデルでの検討は中止した。

一方で、Bryostatin 1 は、抗がん剤としての臨床試験が米国など海外で進行中である。また、HIV 治療薬、さらにアルツハイマー治療薬としても治験が進行中であり、約 40 を超える臨床試験のデータがウェブサイトに見られ、重大な副作用の報告はない。このことから、Bryostatin 1 には発がん性はなくおそらく抗がん作用を持つことが予想される。化学構造式から、Bryostatin 1 は他のジテルペン類とは明らかに異なる構造を有する。現状では Bryostatin 1 以上に花粉症治療薬として最適な化合物は得られていない。

・今後の展開

Bryostatin 1 の合成化合物をアメリカの企業がすでに GMP 製造ラインを構築して、抗がん剤・アルツハイマー治療薬の臨床試験が進行中である。この企業から Bryostatin 1 を輸入することで合意を得ており、契約交渉中である。日本で他国に先行するアレルギー治療薬開発を行うために、治験に使用可能な Bryostatin 1 (GMP 経鼻製剤) を作製して、マウス花粉症モデルの PoC を取得する予定である。

アレルギー疾患 (花粉症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、気管支喘息、蕁麻疹等) について、WHO は 21 世紀に人類が克服すべき疾患の一つに掲げている。例えば、花粉症は、日本人にとって国民病と言える深刻な疾患であり、アレルギー鼻炎の患者数は 2015 年で 5,580 万人、治療患者数は 1,670 万人と推計さ

れている。将来的には、2024年に5,670万人、治療患者数は1,980万人と予測されており、増加は続くともみられている。現在抗ヒスタミン剤とステロイド以外に有効な治療薬がない花粉症などのIgEが関与するアレルギー疾患に対して、私たちは新規のメカニズムによる単なる対症療法ではないアレルギー治療薬の実用化を目指す。

• Purpose

Regarding allergies, the predominant Th2 status is considered the leading cause of allergic diseases. However, why Th2 is dominant is not well understood. Allergic diseases in Japan, including the so-called national disease hay fever, are associated with crosslinking of the high-affinity Fc receptor ϵ (Fc ϵ RI) for immunoglobulin E (IgE) on mast cells or basophils. Therefore, most of the current treatments for hay fever seek to inhibit IgE responses including anti-IgE antibodies, proteins that inhibit IgE-Fc ϵ RI interaction, anti-IL-4 antibodies, histamine blockers, etc. However, these treatments are still not curative because they do not prevent allergen invasion into our bodies. Our proposal of mucosal IgA enhancement may be able to overcome these problems through a different mechanism than with current treatments. Our candidate chemical induces selective IgA, but not IgE class-switching of B cells, so that the enhanced production of mucosal IgA can prevent allergen from invading mucosal surfaces. In addition, B cell class-switching from IgM to IgA, instead of from IgM to IgE, can also inhibit the IgE response indirectly.

Three candidate compounds that induce selective class switching of IgM⁺ B cells to IgA instead of IgE, which we found in our preliminary screening of about 3400 compound libraries, are protein kinase C (PKC) activators. Because PKC activators are generally considered carcinogenic, we searched the database and found a non-carcinogenic PKC activator (Bryostatin 1).

Bryostatin 1 is a candidate drug for Alzheimer's, anti-cancer, and anti-AIDS agents. About 40 clinical trials have been conducted in the United States for those diseases. Therefore, there is no problem with safety.

Bryostatin 1, which we have discovered, is an unprecedented compound that induces a class switch of B cells to IgA with high selectivity. On the other hand, until now, there has been no report that the PKC activator is directly concerned with the class switch to IgA. In this project, the optimal dose and route of administration of Bryostatin 1 were determined in a murine model of pollinosis. In addition, it aimed to elucidate molecular mechanisms based on structure-activity correlation.

• Results

1. Optimal route and dose of Bryostatin 1

The administration method of bryostatin 1 in a murine model of Japanese cedar pollinosis was investigated. We compared the suppressive effects of three doses of each administration route (nasal, oral, and intraperitoneal) on allergic symptoms.

As a result, nasal administration of 20 ng of Bryostatin 1 was found to be the most suitable method. With 20 ng nasal administration of Bryostatin 1, allergic symptoms such as nasal scratching behavior and the frequency of sneezing were significantly reduced. Also, 20ng nasal administration of Bryostatin 1 decreased IgE antibody titers in serum and alveolar lavage fluid, and decreased lymphocyte and eosinophil counts in alveolar lavage fluid. Th2 cytokine production (IL-4, IL-5, and IL-13) by mediastinal lymph node cells was also decreased.

Whereas these remarkable inhibitory effects on allergic reactions were recognized, IgA antibody titers in serum and alveolar lavage fluid were maintained.

2. Selective class switch mechanism to IgA

Prior to class switching, transcriptional control of genes for each antibody class is essential. We found that Bryostatin 1 regulates antibody gene transcription in B cells (IgA and IgE antibody genes are transcribed in opposite directions by Bryostatin 1).

3. Investigation of Bryostatin 1 analogs based on structure-activity relationships

Bryostatin 1 is a natural product derived from marine organisms. Yield is limited. Therefore, for practical use, the drug substance must be supplied stably. We searched the compound with the effect equal to bryostatin 1. We found several diterpenes from the new compound screening, which showed activity equal to Bryostatin 1. A data search revealed that Ingenol mebutate, one of the three diterpenes found, is under clinical development in the USA. However, it turned out not to be sold anymore because there was an adverse reaction report of skin cancer which was not reported at the clinical trial stage. On the other hand, for Bryostatin 1, data from more than 40 clinical trials are available on the website, and no severe adverse reactions were reported. Presently, a compound better than Bryostatin 1 as a pollinosis drug has not been obtained.

- Future development

To develop anti-allergy drugs ahead of other countries in Japan, Bryostatin 1 (GMP nasal formulation), which can be used in clinical studies, will be prepared. A US company has already built a GMP production line of a synthetic Bryostatin 1. We have an agreement to import Bryostatin 1 from this company. Then, the PoC of a mouse pollinosis model will be obtained.

As a result of our research, we expect that a novel needle-free radical treatment for pollen allergy will be developed.

III 事後評価総合所見

本研究では、選択的 IgA クラススイッチ誘導活性を確認したシーズ化合物 Bryostatin 1 について、マウスの花粉症モデルで有効性を確認し、その最適投与方法と投与量を明らかにした。従来の個別アレルゲンに対応する対症療法とは異なる特定のアレルゲンに限定しない根本治療を可能にする抗アレルギー療法開発の可能性を見出したことは、極めて先進的であり、これまでの治療戦略とは一線を画するものである。

一方、低分子化合物の探索では、化合物スクリーニングからジテルペン類に Bryostatin 1 と同等の活性を示す化合物を見出したが、Bryostatin 1 の構造活性相関の考察は十分とはいえ、現状では、Bryostatin 1 に代わる候補化合物は見いだされていない。また、Bryostatin 1 による IgA への選択的クラススイッチ誘導の分子機構の解明が終了していないことに課題を残した。

今後の実用化に向けて、自らが設立したイグアルファン社で Bryostatin 1 の開発を進めることを示されたが、量を確保した低コストの製造法の開発をはじめ、具体的な開発スケジュールや開発戦略の構築が重要である。