



DNW-25012 の概要

課題名 : 既存抗真菌薬の活性増強剤の検証

主任研究者 (Principal Investigator) :

小林 啓介 (学校法人北里研究所北里大学薬学部)

ステージ : 検証ステージ I

【標的疾患】

深在性真菌症

【創薬標的】

真菌細胞膜脂質 (エルゴステロールを主標的)

【創薬コンセプト】

アムホテリシン B (AmB) は抗真菌薬として優れた特性を有する一方、副作用の問題から臨床使用において投与量が制限されている。新規化合物 A やその誘導体は AmB と併用することで AmB の抗真菌活性を増強するため、深在性真菌症の薬物治療に新たな選択肢をもたらすことが期待できる。

【モダリティの設定】

低分子化合物

【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI らにより明らかにされている。

以下の結果は、真菌 *Candida albicans* を用いた *in vitro* における結果である。

- 1) 化合物 A 及び周辺化合物は、AmB と併用することでその抗真菌活性を最大 32 倍増強した。
- 2) 化合物 A は、それ自身では抗真菌作用や細胞毒性を示さず、AmB と併用しても、AmB の細胞毒性や溶血作用を増強しなかった。
- 3) 顕微鏡観察より、化合物 A の蛍光標識誘導体が真菌細胞膜に局在することを示した。
- 4) 代表的な細胞膜脂質成分を用いた脂質結合実験により、ビオチン化誘導体がエルゴステロールと一部のリン脂質に対して結合することを明らかにした。一方、ヒトの細胞膜成分であるコレステロールには結合しないことを明らかにした。

【科学的、技術的な優位性】

AmB の安全性を高めるという観点からは、AmB の脂質複合体製剤 (Abelcet) やリボソーム製剤 (AmBisome) が開発・承認されているが、依然、厳密な投与量の制限が必要となっている。また、副作用の低減を目指した AmB 誘導体の合成研究も行われている (*Nature* **623**, 1079-1085, 2023)。一方で、PI が展開してきた AmB の薬理作用増強を狙ったアプローチは行われておらず独創的である。

【支援ステージにおける目標】

In vitro における AmB の薬理作用増強活性に対する *in vivo* での検証 (カイク感染モデル)。

【関連特許】

- ・ 出願番号：特開 2018-118912、発明名称：抗真菌薬に対する活性増強作用を有する新規環状ペプチド化合物およびその製造方法
- ・ 出願番号：特願 2023-141938、発明名称：抗真菌薬に対する活性増強作用を有する新規化合物およびその製造方法

本資料は、創薬総合支援事業 (創薬ブースター) による支援の終了時の情報をもとに作成しています。