

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症薬疹における特異的細胞死誘導受容体をターゲットにした新規治療薬開発
2. 研究開発代表者：阿部理一郎（新潟大学・大学院医歯学総合研究科）
3. 研究開発の成果

薬剤による健康被害は国民医療における最も重要な課題の一つである。特に重症薬疹（中毒性表皮壊死症：TEN、Stevens-Johnson 症候群：SJS）において、TEN は致死率が 20%と高率であり、失明などの重篤な後遺症を残す。我々は本症発症における細胞死誘導受容体（formyl peptide receptor1:FPR1）およびリガンド（annexin A1）による表皮細胞死メカニズムの解明した（Sci Transl Med 2014）。

2) 研究の目的・ねらい：

我々が同定した本症発症に関わる細胞死誘導受容体に対するアンタゴニストを探索することで新規治療薬の開発を行う。さらに早期診断法の開発を行う。

これまで疾患特異的な細胞死誘導受容体（formyl peptide receptor1:FPR1）に対するアンタゴニスト検索のため、スクリーニング用細胞の樹立に成功した。すでに FPR1 アンタゴニストのリード化合物の探索を開始し、候補の同定を行った。

平成27年度成果：

Gタンパク質共役受容体（GPCR）の一つである FPR1 に直接作用するシグナル阻害分子スクリーニングのため、スクリーニング用細胞を樹立し、東京大学創薬機構の化合物ライブラリーから FPR1 阻害剤の探索を行った。

まず化合物ライブラリーをスクリーニングし、候補分子の絞り込みを行うため、スクリーニング系として、カルシウムスクリーニングとβアレスチンスクリーニングを用いた。どちらの系も阻害する化合物を候補とし、validationを行い、候補物質を絞り込んだ。さらに候補化合物において結合親和性および特異性向上のために、構造最適化を行った。候補物質の一部を、モデルマウスを用いて重症薬疹に対する治療薬の候補化合物の薬理活性を評価する予備実験を行った。

さらに発展的検討として、本疾患発症における特異的免疫反応の解析、および免疫反応解析に有用なモデルマウス作製などを行った。加えて、同定したバイオマーカー（annexin A1）に対する測定系を確立し、病態との相関性を検討した。

加えて、重症薬疹病態解明において、重症薬疹における単球と制御性 T 細胞の相互作用、形質細胞型樹状細胞の薬剤過敏症候群の病態に果たす役割の解析、薬剤性過敏症候群治療薬の合理的開発を目指した HLA の構造学的研究、薬剤性過敏症候群を引き起こすレクチノールと HLA の結合様式解析、Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症の表皮壊死におけるサイトカインの役割、重症薬疹における病期ごとの血清 Th1 サイトカインの検討、重症薬疹における薬剤特異的 T 細胞が産生する Th1 サイトカインと細胞傷害性因子の検討、重症薬疹における病因的 T 細胞の解析を行った。それぞれの結果に基づき、臨床応用を検討している。