

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：表皮水疱症に対する新たな医薬品の実用化に関する研究
2. 研究開発代表者：玉井克人（大阪大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

表皮水疱症は、皮膚基底膜接着関連分子の遺伝子異常により、生直後から日常生活の軽微な外力で水疱・潰瘍を生じ、熱傷様皮膚症状が一生継続し極めて重篤な遺伝性水疱性皮膚難病である。我々は、表皮水疱症モデルマウスを用いた基礎研究により、水疱部の剥離表皮内壊死組織が放出する核内クロマチン結合蛋白 high mobility group box 1 (HMGB1) の血中濃度上昇により骨髄内間葉系幹/前駆細胞が血中動員され、さらに末梢循環を介して壊死組織周囲に集積し、抗炎症作用、抗線維化作用、再生誘導作用を発揮すること、マウス皮膚潰瘍モデルに対するHMGB1静脈内投与により著明な創傷治癒促進効果が得られること、HMGB1のN末端領域に骨髄間葉系幹細胞動員活性ドメイン (KOI2ドメイン) が存在することを明らかにした。これらの基礎研究成果を基にして、平成26年度から平成28年度の3年間の研究として、表皮水疱症に対するHMGB1ペプチド医薬品開発を目的とした「表皮水疱症に対する新たな医薬品の実用化に関する研究 (ステップ1)」を開始した。平成27年度は、平成26年度に終了した非臨床安全性試験結果を基に作成した実施計画書、試験物概要書、同意説明文書内容に関してPMDA対面助言を実施、大阪大学医学部IRBの審査・承認を得て治験届を提出し、8月より大阪大学附属病院未来医療センター内第I相試験ユニットでHMGB1ペプチドKOI2医師主導治験第I相試験を開始した。実施試験内容は、5段階の用量漸増による単回投与試験 (各コホート8名、計40名)、治療用量による連投試験 (8名) による被験者の安全性及び忍容性確認で、平成27年度末の時点で第3コホート終了し、今のところ治療を要する有害事象は認めていない。また、平成27年度の研究として表皮水疱症モデルマウスを用いた非臨床薬効薬理試験を平成26年度から継続実施している。具体的には、栄養障害型表皮水疱症モデルマウス (VII型コラーゲン低形成マウス) にHMGB1ペプチドKOI2を静脈内投与し、皮膚及び消化管の病態に対する治療効果、および生存率の改善効果を検討している。表皮水疱症モデルマウスは生後間もなく死亡する例が多く、薬効薬理試験に必要な匹数をそろえることが容易ではない。平成26年度より継続実施して被験マウス数を増やしており、平成27年度末の時点で統計学的に有意な治療効果および生存率改善効果が得られつつある。また、平成27年度は骨髄から損傷部皮膚への間葉系幹/前駆細胞集積メカニズムおよび治療効果発現メカニズム研究を進め、静脈内投与したHMGB1はマウス骨髄内PDGFR α 陽性間葉系幹細胞表面にケモカインCXCL12の受容体CXCR4の発現を誘導しつつ血中へと動員すること、血中PDGFR α 陽性間葉系幹細胞は壊死組織周囲の血管内皮細胞で発現増強するケモカインCXCL12に引き寄せられて壊死組織周囲に集積すること、壊死組織周囲の骨髄由来間葉系幹細胞は強い抗炎症分子TSG-6を分泌して局所の炎症反応を抑制的に制御するとともに、組織幹細胞を活性化して再生誘導機能を発揮し、さらに皮膚基底膜部位にVII型コラーゲンを分泌して基底膜機能を強化することを明らかにした。これらの研究成果は、HMGB1ペプチド投与で表皮水疱症患者骨髄から損傷部皮膚への間葉系幹/前駆細胞集積を促進することにより、抗炎症作用、再生誘導作用、基底膜機能強化作用 (VII型コラーゲン完全欠損患者を除く) が得られる可能性を強く示唆している。

平成28年度末までにHMGB1ペプチドKOI2の安全性及び忍容性確認を終了し、平成29年度には表皮水疱症患者を対象とした第II相医師主導治験を開始する予定で現在実施計画書の作成を進めている。