

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：IgE 抑制を標的とするアレルギー疾患治療薬の臨床研究
2. 研究開発代表者：石井保之（国立研究開発法人理化学研究所）
3. 研究開発の成果

（平成 26 年度までの成果）

本事業開始前の基礎研究段階では、リポソーム化した NKT 細胞リガンド化合物をマウスの尾静脈内投与することにより、濾胞辺縁帯 B 細胞（MZB）特異的にデリバリーされ、リポソームを取り込んだ MZB 細胞が遊走因子 CXCL16 を発現し、続いて CXCL16 依存的にその受容体 CXCR6 を発現する NKT 細胞が MZB 細胞近傍に遊走され会合することを確認した。その会合の結果、NKT 細胞が産生するサイトカイン IL-21 が、近傍に存在する IgE 産生 B 細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導し、血中 IgE 濃度を選択的に低下させることを見出した。この時点において生体内で IL-21 を局所的に産生させる作用機序を持つ薬剤は国内外に報告はなかった。

本事業を開始した平成 25 年度には、開発候補化合物として糖とセラミド脂質の構造を持つ α -GalCer 化合物の誘導体化合物 138 種類から、3 つの化合物 X, Y, Z をリード化合物に選定することができた。安全性に関する 3 つの予備的試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、hERG 不整脈試験、マウス 2 週間間歇静脈投与試験）を実施した結果、化合物 X, Y, Z 全ての化合物のリポソーム製剤が薬効有効用量域において高い安全性を示すことを確認した。次に、マウスへの投与実験で作用機序の検証を行った結果、化合物 X 投与群の脾臓中 NKT 細胞において IL-21 発現誘導が著効に確認された。よって化合物 X を医薬品有効成分（API）に選択することに決定した。化合物 X リポソーム製剤の最適化を検討した結果、卵白アルブミン（OVA）感作マウスを用いた OVA 吸入チャレンジ前日の静脈内単回投与によって、肺中 IgE 産生を有意に抑制する作用機序を認めた。また気道反応性亢進や肺への好酸球/好中球浸潤は有意に抑制され、血中ケモカイン（エオタキシンや KC）とサイトカイン（IL-5 や IL-13）の化合物 X リポソーム投与用量依存的な抑制も認められた。以上の結果から、化合物 X リポソーム製剤は炎症局所での IgE 抑制と炎症性サイトカイン産生抑制の両方の作用を併せ持つことから、既存の抗体医薬群が標的としている IgE, IL-5, IL-13 の全てを 1 つの低分子化合物で抑制できる医薬品になり得ることを示唆した。さらに好酸球と好中球の肺への遊走も阻害されたことから、アトピー性と非アトピー性喘息の両方に効果を示す可能性も示唆された。

平成 26 年度は GLP 動物試験の実施に必要な化合物 X の大量製造に着手した。製造には 20 工程を超える複雑な合成経路が必要で、また高薬理活性 API（HPAPI）であるため、工程開発が難航した。企業との共同研究を開始したが、高純度の化合物 X を得ることはできず、最終化合物の二段階前の中間体の製造工程まで契約が終了した。その後、理化学研究所内の研究協力体制による中間体からの合成・精製工程の改良により、化合物 X の最終精製標品（純度 98%以上）をグラムオーダーで得ることができた。続いて化合物 X の GMP 製造へ移行する予定であったが、製薬企業との研究協力体制が終了したため、GMP 製造プロセス開発が大幅に遅延する計画変更を余儀なくされた。

（平成 27 年度の成果）

化合物 X 製造工程の短縮化を目指して、名古屋大学大学院との共同研究を開始した。カルバ糖合成経路を大幅に短縮する新規経路を考案し、その検証実験を完了した。今後、全合成経路が完成でき次第、特許を出願する予定。またリポソーム製剤の最適化を実施した結果、安定的な IgE 産生抑制作用を示す製剤処方を見出すことができ、薬効薬理試験と予備毒性試験を実施するためのリポソーム製剤の調製を完了できた。