

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：COPD 合併喘息の新規治療法等に関する研究
2. 研究開発代表者：東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野教授 一ノ瀬正和
3. 研究開発の成果

喘息治療のアンメットニーズとして、難治性喘息がある。難治性喘息は喘息死の原因のひとつで、英国では全喘息医療コストの 30%を占めると報告されており、我が国でもほぼ同様と推定される。この難治性喘息中で、特に中高年者では、喘息と慢性閉塞性肺疾患(COPD)の合併症例(Asthma COPD overlap syndrome: ACOS) が相当数存在すると考えられる。ACOS は、喘息単独症例に比べ、増悪が頻回で閉塞性障害の進行も顕著であり、予後不良とされ、喘息の難治化に密接に関与する可能性が高い。一方で、ACOS に対する現状の治療は、喘息治療に COPD の治療薬を付加するのみで、ACOS の病態に見合った治療は、存在しないことから、従来の抗喘息薬以外に、新規の治療薬を開発する必要性があると考えられる。COPD および重症喘息の気道では活性窒素種(RNS)による酸化ストレスの増加と抗酸化能の低下が病態に関与することが報告されており、ACOS の治療には RNS による酸化ストレスの制御が有用であると推測される。本研究の目的は、①RNS 消去剤(TA-270)の吸入薬としての創薬の基礎研究、ならびに②ACOS 患者への臨床応用に向けた研究の準備を為す、ことである。平成 27 年度の研究開発成果であるが、①TA-270 の吸入薬としての創薬の基礎研究では、内服薬として開発済みの TA-270 の吸入薬創薬に向けた以下の基礎実験を施行した。マウスの気道炎症モデルを作成し、TA-270 を気管内投与したところ、有意に気道炎症が抑制されることが確認された。また、安全性に関する研究では、ラットに TA-270 を経肺投与したモデルを用いて、現在、検討を行っているところである。また、吸入製剤処方に関しては、TA-270 が吸入薬に適した粒子径に微粉碎化できることを確認し、乳糖と混合し、吸入用処方とした。吸入用デバイスについても関連企業と貸与契約を締結し、適合性について検討中である。さらに、昨年は、PMDA とも薬事戦略相談に基づく事前面談を終了し、製剤化に向けた取り組みが進行中である。次に、②ACOS 患者への臨床応用に向けた研究では、ACOS 患者群では、RNS の産生が増強し、抗酸化物質の産生が低下していることを明らかにすることが最終目標である。本年度は、健常人、喘息患者、COPD 患者、ACOS 患者を研究に組み入れ、喀痰検体をはじめとする臨床検体を採取し、呼吸機能検査を施行した。現在、各群、10-20 名程度の患者を研究に組み入れている。さらに、測定する抗酸化物質として、近年注目されている活性硫黄種に着目し、活性硫黄種の測定系を開発することを目標とした。活性硫黄種の測定系の確立には、東北大学大学院環境保健医学分野の赤池教授と協力し、独自の測定系を開発した。生体内では不安定である活性硫黄種に試薬を付加することで、活性硫黄種の測定に成功した。来年度以降も引き続き、対象者から臨床検体を採取し、測定を継続する予定である。また、活性窒素種の測定に関しては、誘発喀痰細胞の 3-ニトロクロシンの免疫染色を施行している。予備実験の結果として、ACOS 群では、COPD 群と同様に RNS の産生量が増加しており、ACOS の病態に酸化・ニトロ化ストレスが関与している可能性が示唆され、これらの患者には、テーラーメイド治療として TA-270 が奏功する可能性が高いと考えられた。

4. その他

特記事項なし。