

(報告様式4)

【16ek0109011h0003】

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of novel drug for severe cutaneous adverse drug reactions targeting
specific cell death mechanism

研究開発担当者 (日本語) 学校法人新潟大学・大学院医歯学総合研究科・教授 阿部理一郎

所属 役職 氏名： (英語) Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor,
Riichiro Abe

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

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 28 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ゾールと 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。

Health damage caused by medicine is one of the most important issues in national medical care. In particular, severe drug eruption (toxic epidermal necrosis: TEN, Stevens-Johnson syndrome: SJS), TEN has a high mortality rate of 20%, leaving severe sequelae such as blindness. We elucidated epidermal cell death mechanism by cell death-inducing receptor (formyl peptide receptor 1: FPR1) and ligand (annexin A1) in the onset of this disease (Sci Transl Med 2014).

Purpose of the research:

We will develop novel therapeutic drugs by searching for antagonists to cell death-inducing receptors that are related to the onset of this disease identified by us. We will also develop an early diagnosis method. We have succeeded in establishing cells for screening for searching antagonists against disease specific cell death-inducing receptor (formyl peptide receptor 1: FPR1). We have already started searching for lead compounds of FPR1 antagonist and identified candidates.

Results:

For screening signal inhibitor molecules directly acting on FPR1 which is one of G protein-coupled receptors (GPCRs), cells for screening were established and FPR1 inhibitors were searched from a compound library of the University of Tokyo drug discovery organization. Calcium screening and β arrestin screening were used as a screening system in order to screen compound libraries and narrow down candidate molecules. As candidates for compounds that inhibit either system, we validated and narrowed down the candidate substances. Structural optimization was also carried out to increase the binding affinity and specificity in the candidate compounds. A preliminary experiment was conducted to evaluate the pharmacological activity of a candidate compound for a therapeutic drug against severe drug eruption using a model mouse as a part of the candidate substance.

As a further developmental study, analysis of specific immune responses in the onset of this disease and production of model mice useful for immunological reaction analysis were performed. In addition, we established a measurement system for the identified biomarker (annexin A1) and examined the correlation with the disease condition.

In addition, in elucidating the pathogenesis of severe drug eruption, analysis of the interaction between monocytes and regulatory T cells in severe drug eruption, the role of plasmacytoid dendritic cells in the pathophysiology of drug hypersensitivity syndrome, treatment of drug hypersensitivity syndrome Structural studies of HLA aimed at rational development of drugs, binding pattern analysis of lectuzole and HLA causing drug-induced hypersensitivity syndrome, Stevens-Johnson syndrome • Role of cytokines in epidermal necrosis of toxic epidermal necrosis,

study of serum Th1 cytokine at each stage in severe drug eruption, examination of Th1 cytokine and cytotoxic factor produced by drug - specific T cells in severe drug eruption, and pathological T cell analysis in severe drug eruption. Based on each result, clinical application is being studied

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 4 件)

1. Deguchi T, Shimomura Y, Hayashi R, Orime M, Tomiyama K, Abe R.
Cross-reactivity of cephalosporins: allergic immediate hypersensitivity to ceftriaxone in a cefcapene pivoxil-sensitized patient.
Eur J Dermatol. in press.
2. Sakai A, Shimomura Y, Ansai O, Saito Y, Tomii K, Tsuchida Y, Iwata H, Ujiie H, Shimizu H, Abe R.
Linagliptin-associated bullous pemphigoid that was most likely caused by IgG autoantibodies against the midportion of BP180.
Br J Dermatol. in press.
3. Ansai O, Fujikawa H, Shimomura Y, Abe R.
Case of severe acneiform eruptions associated with the BRAF inhibitor vemurafenib.
J Dermatol. in press.
4. Watanabe H, Kamiyama T, Sasaki S, Kobayashi K, Fukuda K, Miyake Y, Aruga T, Sueki H.
Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100% skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions.
J Dermatol. 2016 Mar;43(3):321-4.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 阿部理一郎、SJS/TENの発症メカニズム、日本皮膚科学会東京東部支部総会、平成28年2月20日、東京
2. Riichiro Abe, Pathomechanism of severe adverse drug reaction: Bench to Bedside, 中国皮膚科学会, 平成28年5月26日、厦門

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
特になし

(4) 特許出願
特になし