

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) 新規作用機序の多発性硬化症治療薬の開発  
(英語) Development of a novel drug with new action mechanism for multiple sclerosis

研究開発担当者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 教授 宮田 敏男  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine  
Professor Toshio Miyata

実施期間： 平成26年 6月 2日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) プロジェクトマネージャー、非臨床試験を統括  
開発課題名： (英語) Project manager, Nonclinical study supervisor

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 准教授 段 孝  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine  
Associate Professor Takashi Dan

分担研究 (日本語) 非臨床試験(薬効薬理等)を実施、生化学的データ解析  
開発課題名： (英語) Pharmacological study, biochemical data analysis

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科 非常勤講師 市村 敦彦  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine  
Lecturer Atsuhiko Ichimura

## II. 成果の概要（総括研究報告）

多発性硬化症（MS）は特定疾患（公費対象）であり、治療法が未確立の難病である。第一選択薬はインターフェロン製剤（注射薬）である。唯一承認の経口薬フィンゴリモドは、突然死等の副作用があり、無効患者が約 20%、年間再発予防率 50%程度と満足できるものではない。その改良を狙った S1P 受容体薬の開発研究は複数あるが、作用機序が異なり有効性と安全性が高い新たな経口薬が待望されている。MS モデルである実験的アレルギー性脳脊髄炎（EAE）は PAI-1 欠損マウスで抑制されること、再発寛解型多発性硬化症患者の再発期に PAI-1 活性が上昇することが報告されており、本研究では PAI-1 阻害薬（経口薬）の MS 治療への応用について検討を行っている。In vitro 血液脳関門モデル実験系で脳移行性が推定された TM5484（10mg/kg/日）を用いて、EAE マウスで治療効果を検討した結果、対照としたフィンゴリモドに匹敵する薬効を発見した。PAI-1 阻害薬は PAI-1 活性を抑制することでマクロファージの浸潤を抑制し、神経細胞の生存・再生・シナプスの形成を促進する脳由来栄養因子 BDNF を有意に上昇させる作用を有することを見出した。平成 28 年度は、TM5484 よりも薬効、安全性ともに改善された 5A15 を見出して、臨床開発候補として絞り込んだ。さらに、TM5A15 のサルおよびラットの 4 週間毒性試験（GLP）を実施して、安全性を確認した。本研究は、MS 治療の選択の余地を広げるだけでなく、新規作用機序の First-in-Class（画期的新薬）、第一選択薬になるポテンシャルを秘めている。

Multiple sclerosis (MS) is registered as an intractable disease (subject to public expenditure) in Japan, and the treatment has not yet been established. Currently, interferons (injections) are available as first-line treatment for MS. The only approved oral drug is fingolimod but still is not a satisfactory option due to its side effects such as sudden death, and the fact that ineffective patients are about 20% and annual relapse prevention rate is about 50%. Although there are several research and development studies for S1P receptor drugs aiming to improve these, new oral drug with different mechanism of action that has higher efficacy and safety is anticipated. It has been reported that experimental allergic encephalomyelitis (EAE), an MS model, is suppressed in PAI-1 deficient mice, and PAI-1 activity increases in the relapse phase of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and thus we are examining the possibility of applying PAI-1 inhibitor (oral drug) for the treatment of MS in this study. As a result of examining the therapeutic effect in EAE mice using TM5484 (10mg/kg/day), with which brain penetration was presumed using in vitro blood brain barrier model, showed efficacy comparable to that of fingolimod as control. We found that PAI-1 inhibitor suppressed the infiltration of macrophages by suppressing PAI-1 activity and significantly increased brain-derived trophic factor BDNF which promotes neuronal survival, regeneration and formation of synapse. In Y2016, 5A15 was selected as the candidate drug for further clinical development which improved both in terms of efficacy and safety from TM5484. We also have confirmed the safety of TM5A15 through a 4-week toxicity study (GLP) in monkeys and rats. We believe that this drug will not only be an additional option for the treatment of MS but also has the potential to be the first-line drug, the first-in-class for its novel mechanism of action.

### 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 件、国際誌 10 件）

1. Ibrahim AA, Yahata T, Onizuka M, Dan T, van Ypersele de Strihou C, Miyata.T, Ando K. Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 Activity Enhances Rapid and Sustainable Hematopoietic Regeneration. *Stem Cells*. 2014; 32: 946-58
2. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y, Kusano Y, Suzuki H, Hayashi Y, Asahi K, Sato K, Miyata.T, Watanabe T. Skin autofluorescence is associated with the progression of chronic kidney disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2013; 8: e83799.
3. Kimura H, Tanaka K, Kanno M, Watanabe K, Hayashi Y, Asahi K, Suzuki H, Sato K, Sakaue M, Terawaki H, Nakayama M, Miyata.T, Watanabe T. Skin Autofluorescence Predicts Cardiovascular Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2014;18:461-7.
4. Jo-Watanabe A, Ohse T, Nishimatsu H, Takahashi M, Ikeda Y, Wada T, Shirakawa JI, Nagai R, Miyata.T, Nagano T, Hirata Y, Inagi R, Nangaku M. Glyoxalase I reduces glycativ and oxidative stress and prevents age-related endothelial dysfunction through modulation of endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Aging Cell*. 2014; 13: 519-28.
5. Miyashita M, Arai M, Kobori A, Ichikawa T, Toriumi K, Niizato K, Oshima K, Okazaki Y, Yoshikawa T, Amano N, Miyata.T, Itokawa M. Clinical features of schizophrenia with enhanced carbonyl stress. *Schizophr Bull*. 2014; 40: 1040-6.
6. Jung I, Piao L, Huh JY, Miyata.T, Nam D, Ha H. A novel PAI-1 inhibitor, TM5441, protects high fat diet-induced obesity and adipocyte injury in mice. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(17): 2622-32.
7. Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata.T, Kurihara H, Matsusaka T, Reiser J, Nagata M. Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via beta 1 integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; 15;308(6):F614-26.
8. Placencio VR, Ichimura A, Miyata.T, DeClerck YA. Small Molecule Inhibitors of PAI-1 TM5275 and TM5441 Elicit Anti-Tumorigenic and Anti-Angiogenic Activity. *PLoS One*. 2015;24;10(7):e0133786.
9. Boe AE, Eren M, Morales-Nebreda L, Murphy SB, Budinger GR, Mutlu GM, Miyata.T, Vaughan DE. Nitric oxide prevents alveolar senescence and emphysema in a mouse model. *PLoS One*. 2015; 10: e0116504.
10. Pelisch, N., Dan, T., Ichimura, A., Sekiguchi, H., Vaughan, D. E., van Ypersele de Strihou, C. and Miyata.T. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Antagonist TM5484 Attenuates Demyelination and Axonal Degeneration in a Mice Model of Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015; 10: e0124510

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Miyata T. Drug discovery in kidney disease: From serendipity to rationality. ISN Nexus Symposium: New era of drug discovery and clinical trials in kidney disease in Bergamo (Italy). 2014 April 3-6. 国外.
2. 宮田敏男. アカデミアからの新薬開発：課題と展望. 革新ナノバイオデバイス研究センター特別セミナー（名古屋大学大学院工学研究科）. 2014.5.9. 名古屋, 国内.

3. 宮田敏男. アカデミアからの新薬開発：課題と展望. 研究カンファレンス講演（京都大学医学部附属病院呼吸器内科学）. 2014.6.9.京都, 国内.
4. Miyata T. Drug discovery : Role and significance of academia. The 13th Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium in Tokyo(Japan). 2014 July 4-5. 国内.
5. Miyata T. Drug discovery in kidney disease - From serendipity to rationality -. Karolinska-Tohoku Joint Symposium on Medical Sciences in Sendai(Japan). 2014 November 8-9. 国内.
6. 宮田敏男. ドラッグディスカバリー ―アカデミアの役割と重要性―. 第11回DIA日本総会（東京ビックサイト）. 2014.11.17.東京, 国内.
7. Miyata T. Drug discovery and development: Respective role of academia. Third International Conference on Innovative Biology, Medicine, and Engineering (ICIBME 2015) in Nagoya(Japan). 2015 January 15-16. 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

無し

(4) 特許出願

無し