

放線菌に学ぶ：新規抗アレルギー剤の創出に向けて

大阪市立大学 大学院理学研究科
物質分子系専攻
准教授 臼杵克之助

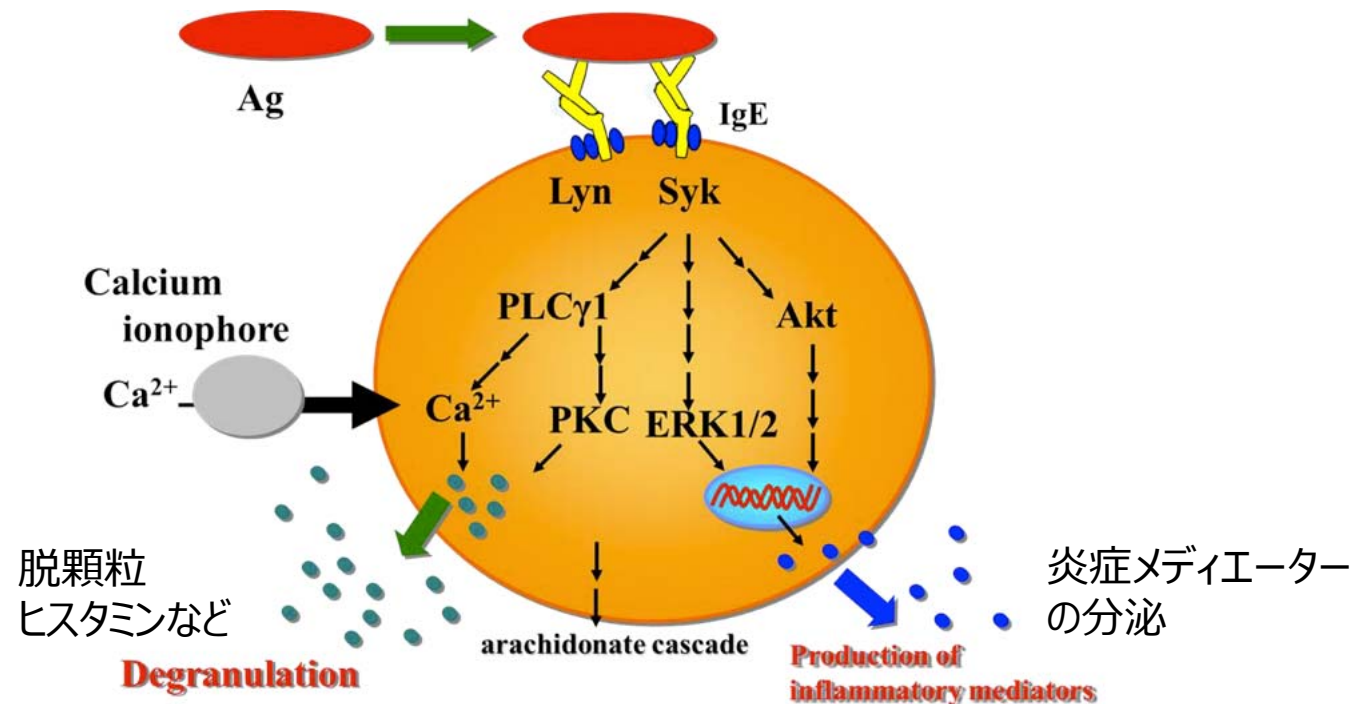
2019年10月29日

アレルギー疾患

- 乳幼児から高齢者まで国民の約2人に1人が何らかのアレルギー疾患を有している。
- 2019年1月、免疫アレルギー疾患研究10か年戦略が公表された。
- 発症予防・重症化予防によって Quality of Life の改善をめざす。

アレルギー反応 (1)

- ヒトのからだには、ウイルスや細菌などの異物から自分を守るための防御システム（免疫系）が備わっている。免疫系が異物を認識したときに、抗体（免疫グロブリンE: IgE）が作られ、好塩基球（白血球の一種）や肥満細胞の表面に結合する。

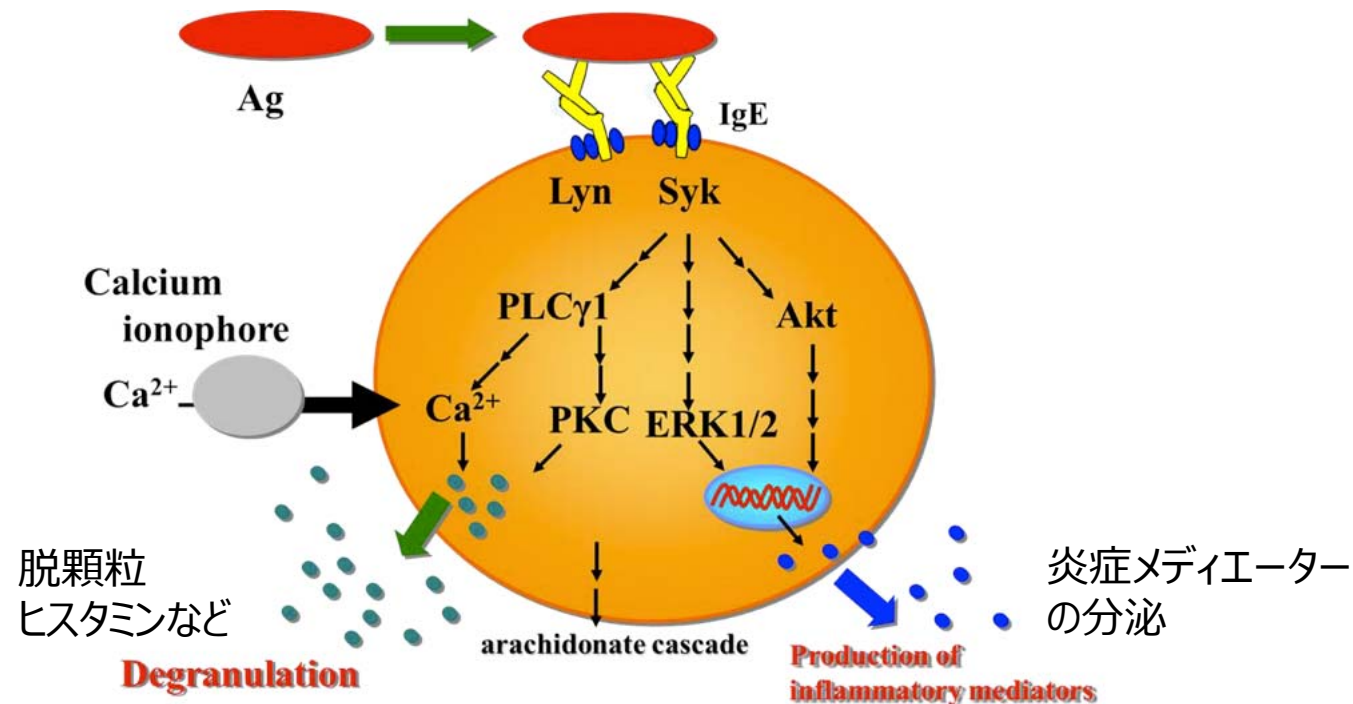


アレルギー反応 (2)

- 多くの人にとっては無害な環境や食物、薬などに含まれる特定の物質に対して、免疫系が過剰反応することがある。これをアレルギー反応といい、引き金となる原因物質をアレルゲンと呼ぶ。
 - 樹木やイネ科植物、またはブタクサなどの花粉
 - 薬、食物、埃や動物の鱗屑、虫刺されなど
 - ラテックス（天然ゴム）や金属など

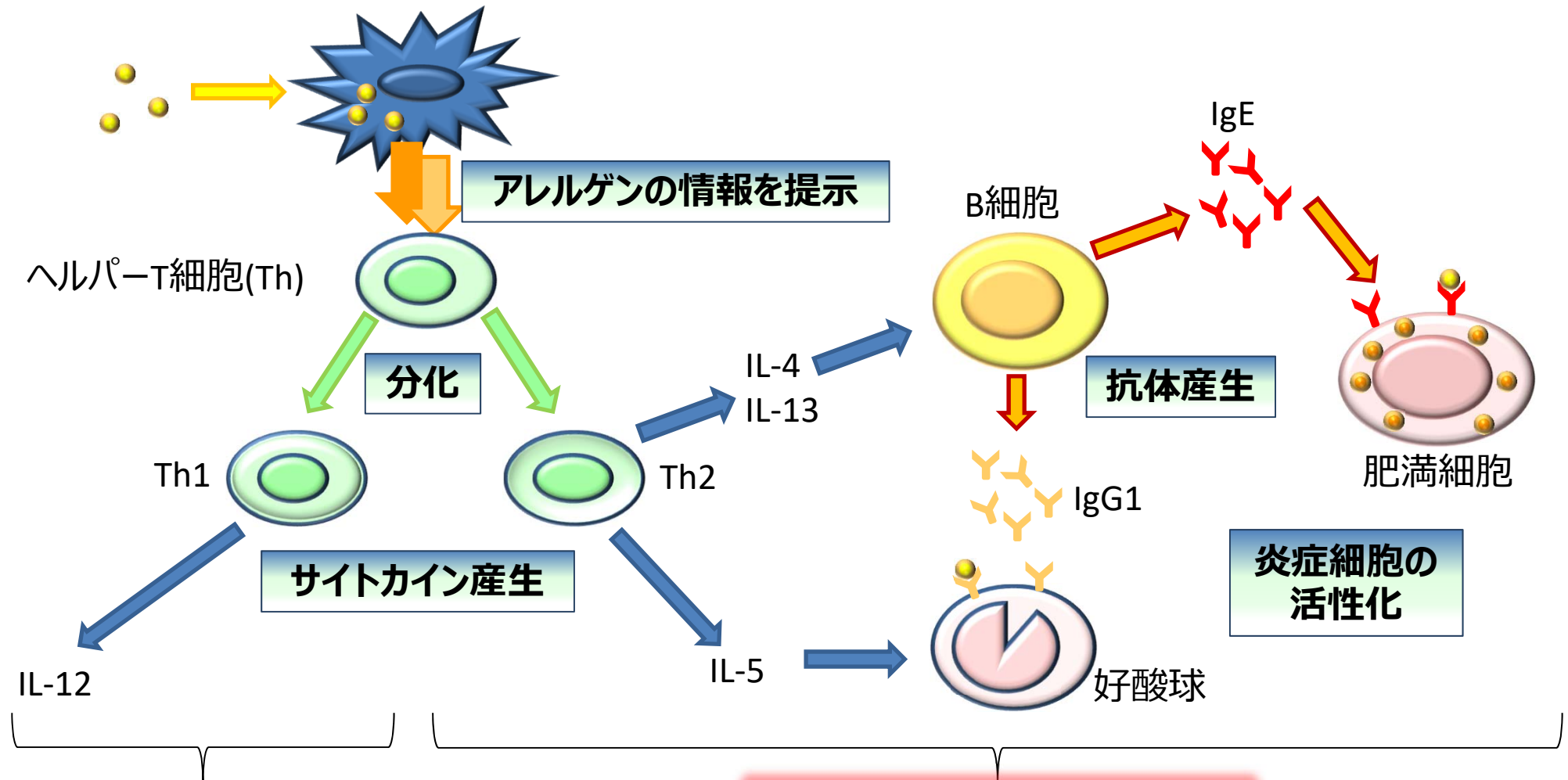
アレルギー反応 (3)

- 再度アレルゲンにさらされたときに、表面にIgEをもつ好塩基球と肥満細胞はアレルゲンに刺激され、化学物質（ヒスタミン、プロスタグランジン、ロイコトリエンなど）を放出して、周囲の組織に腫れや炎症を起こす。



アレルギー反応 (4)

抗原提示細胞 (マクロファージ、樹状細胞など)



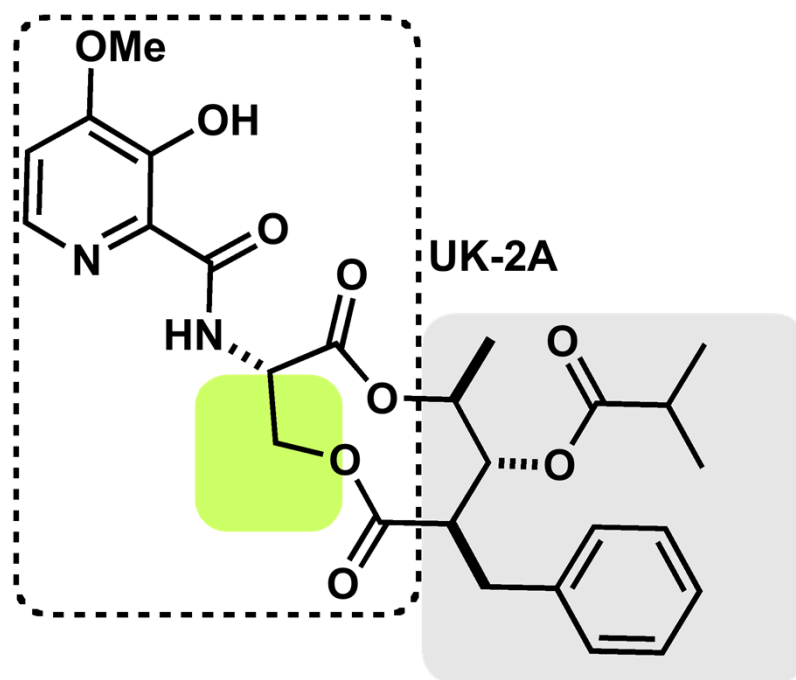
Th1反応が過剰になった状態
⇒ 自己免疫反応など

Th2反応が過剰になった状態
⇒ アレルギー反応

抗アレルギー薬

- 肥満マスト細胞からの化学伝達物質の放出をおさえて、アレルギー反応をブロックする（いわゆる抗アレルギー薬）
- ヒスタミンの働きをブロックする（抗ヒスタミン薬）
- 気道の炎症を引き起こし、気道を収縮させるロイコトリエンの働きをおさえる（ロイコトリエン受容体拮抗薬）
- 気道の炎症を引き起こすトロンボキサンA₂の合成を阻害したり、働きをおさえる（トロンボキサン合成阻害・拮抗薬）
- アレルギー炎症を起こすサイトカインの産生を抑制する
（Th2サイトカイン阻害薬）→ 抗炎症作用を有する長期管理薬としての役割が期待されているが、現在上市されているのはトシル酸スプラタストのみである。

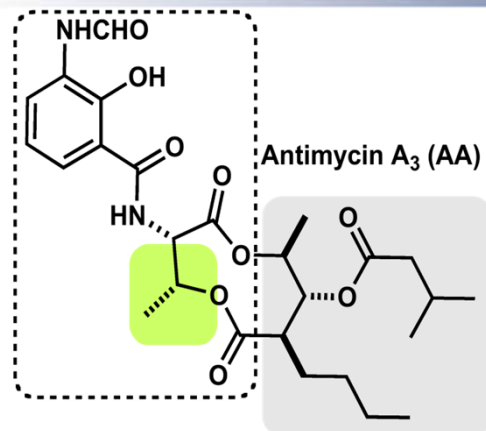
UK-2A



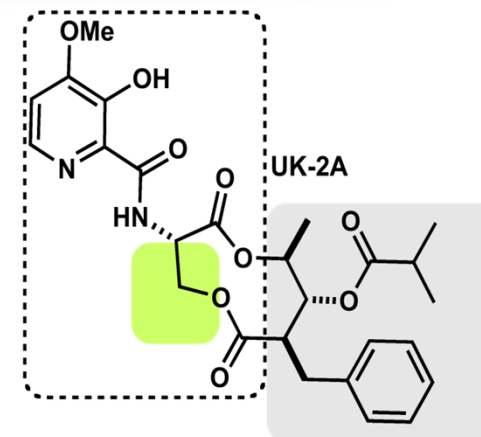
大阪市立大学発の抗生物質

M. Taniguchi et al., *J. Antibiotics*, **1996**, 46, 639.

Antimycin's and UK-2A

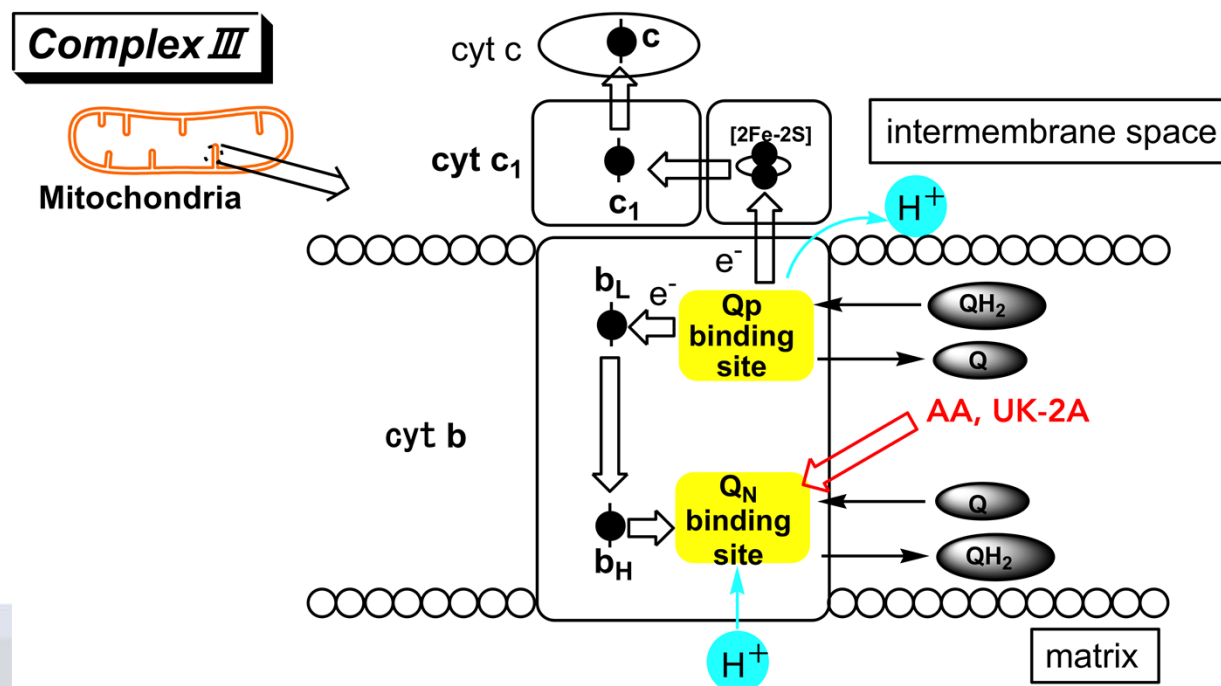


0.015	細胞毒性 Mouse leukemia P-388 IC ₅₀ (μg/mL)	100
	呼吸阻害 Respiratory inhibition pI ₅₀	
8.12 (Yeast)		8.10 (Yeast)
7.43 (Rat liver)		6.77 (Rat liver)

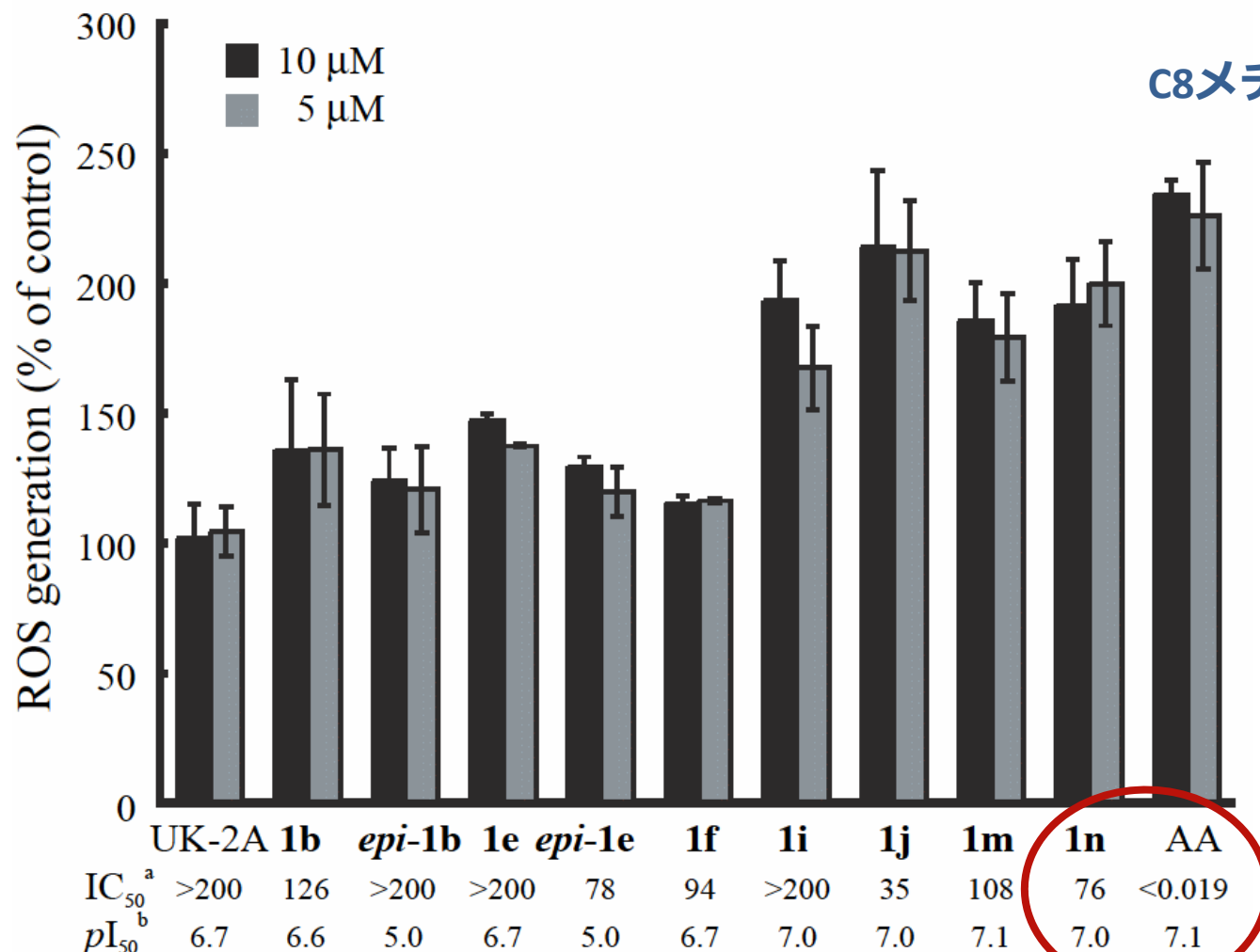


C. Leben, G. W. Keit, *Phytopathology*, **1949**, 39, 539.

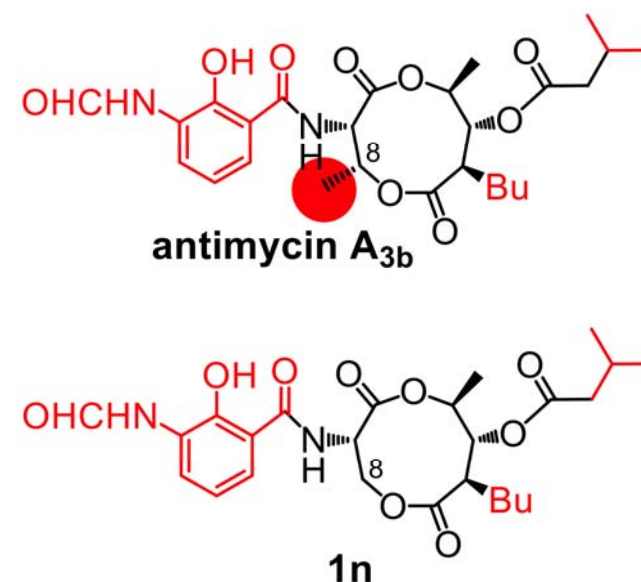
M. Taniguchi et al., *J. Antibiotics*, **1996**, 46, 639.



豚腎臓由来LLC-PK1細胞に対する AA, UK-2A およびハイブリッド誘導体の生物活性



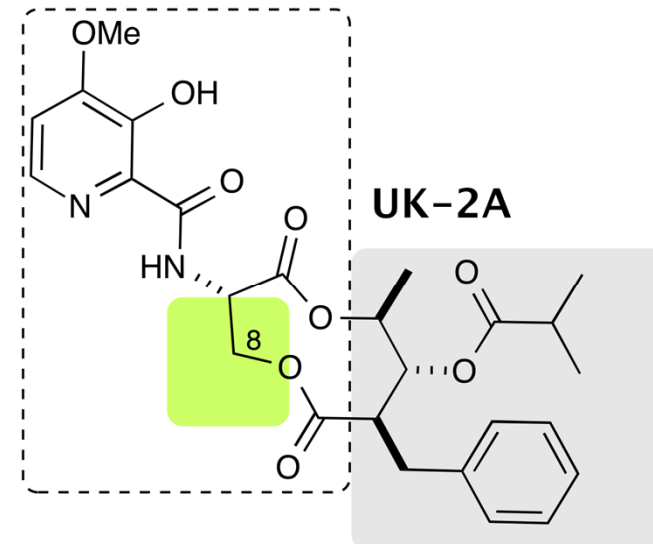
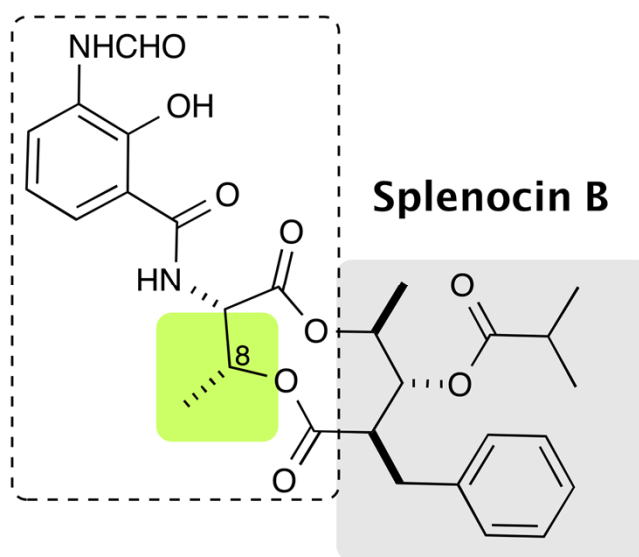
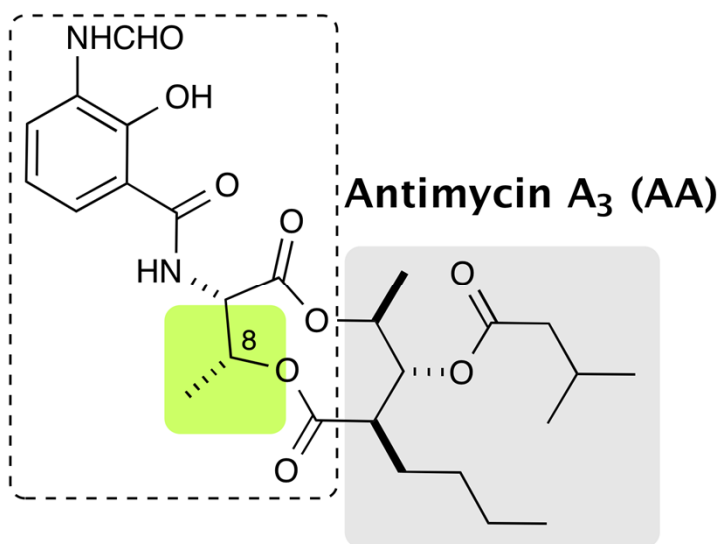
C8メチル基が細胞毒性発現に必須である！



IC₅₀ (μM): 細胞増殖阻害活性
pI₅₀ (μM): 呼吸阻害活性

Splenocin's

マウス脾細胞を用いたサイトカインTh2産生抑制活性を指標にして、海産放線菌*Streptomyces*属菌の代謝産物の中から単離・構造決定された



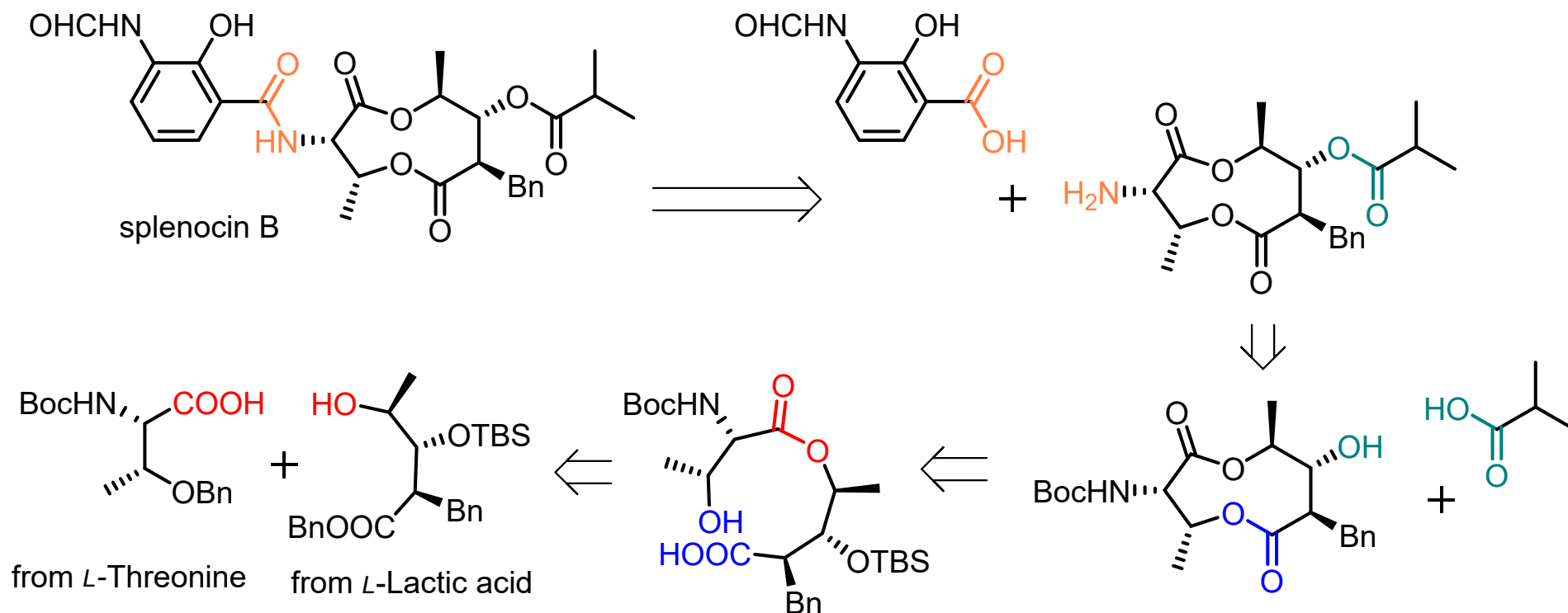
Splenocin B = UK-2A + AA (UK-2Aのβ,γ-ジヒドロキシカルボン酸とアシル側鎖、およびAAのL-トレオニン残基とN-ホルミルアミノサリチル酸) → **C8メチル基を持たないUK-2Aは、正常細胞への毒性が低く、splenocin Bと同様のサイトカイン産生抑制活性を示すのではないか？**

単離・構造決定
W. Fenical et al. *J. Med. Chem.*,
2009, 52, 2317.

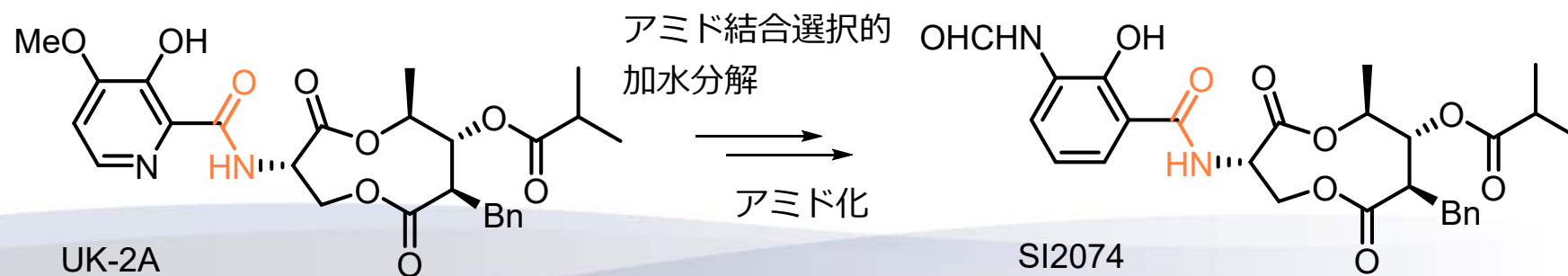
全合成

Y. Usuki et al. *Tetrahedron*
2015, 71, 9626.

化学合成



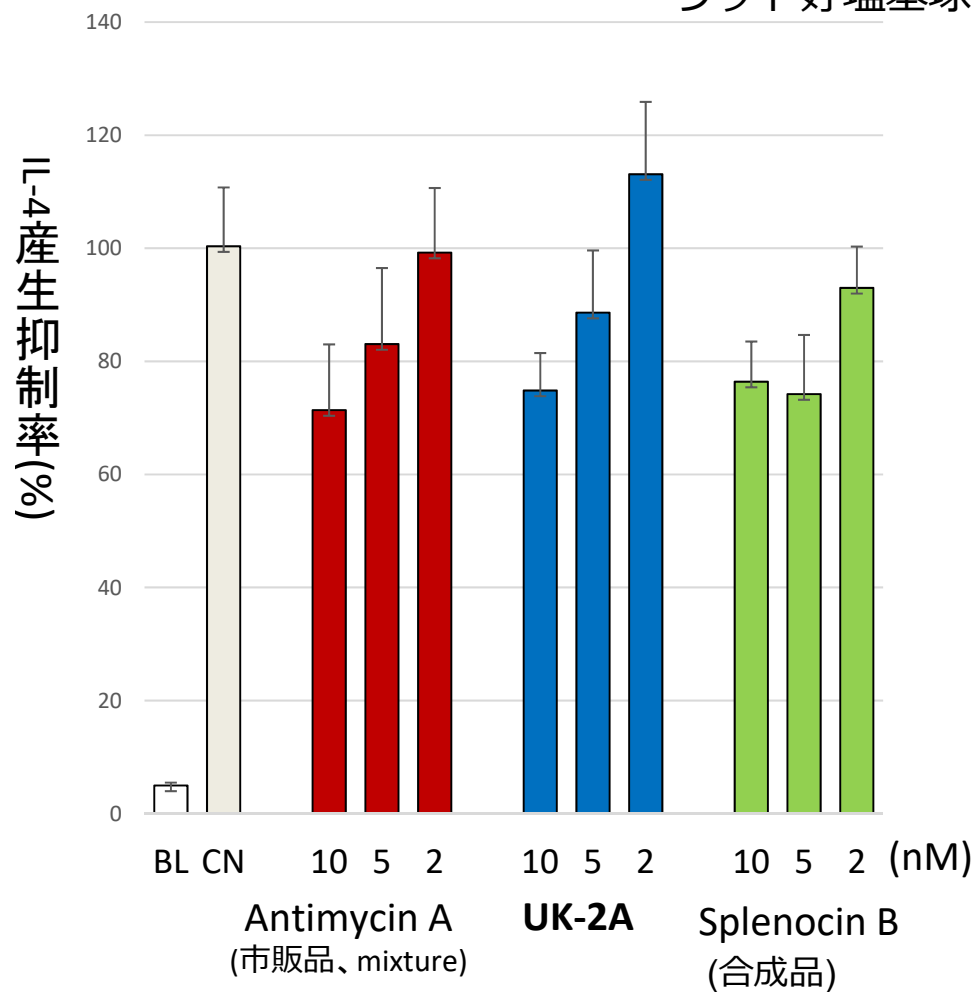
新技術の特徴：培養で大量に供給されるUK-2Aからの半合成によっても容易に合成できる。



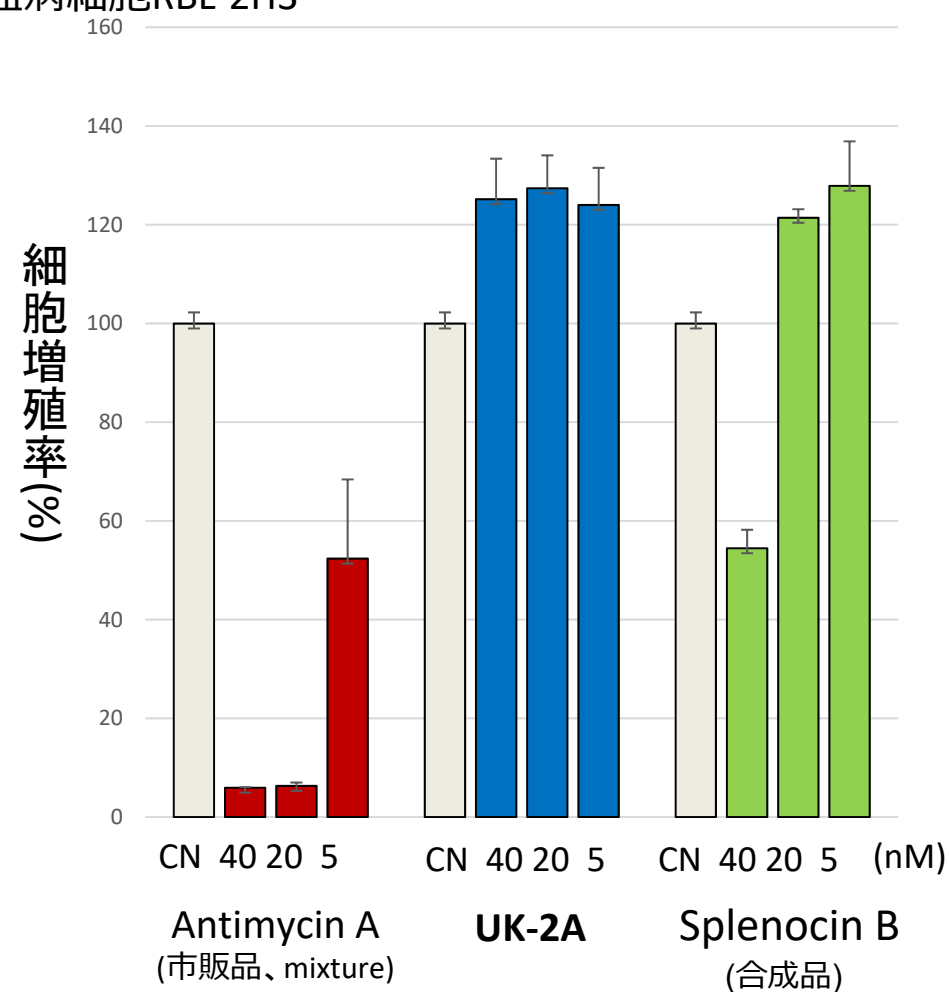
生物活性評価

IL-4産生抑制活性

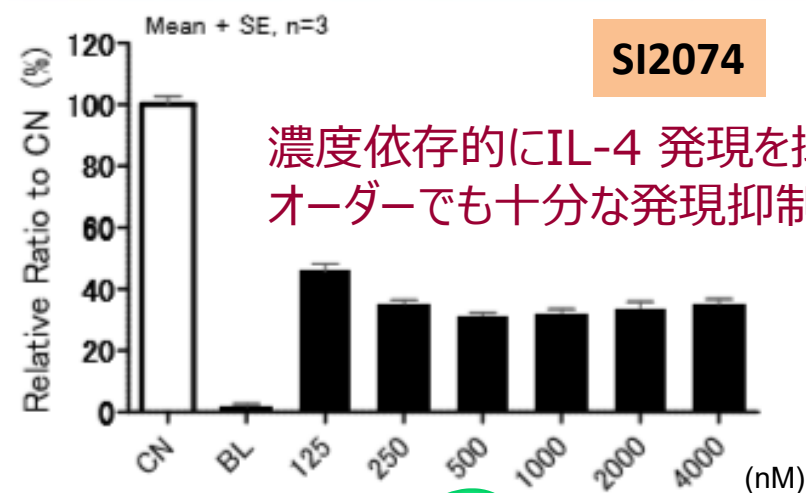
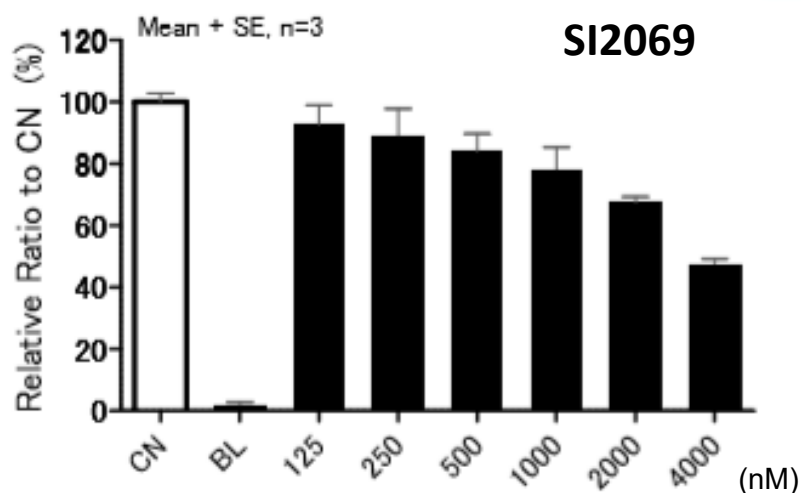
ラット好塩基球白血病細胞RBL-2H3



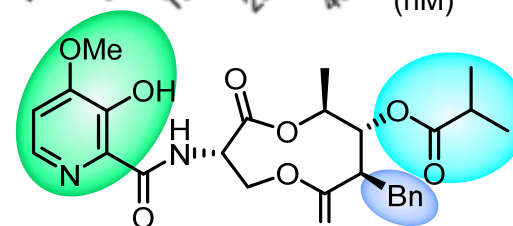
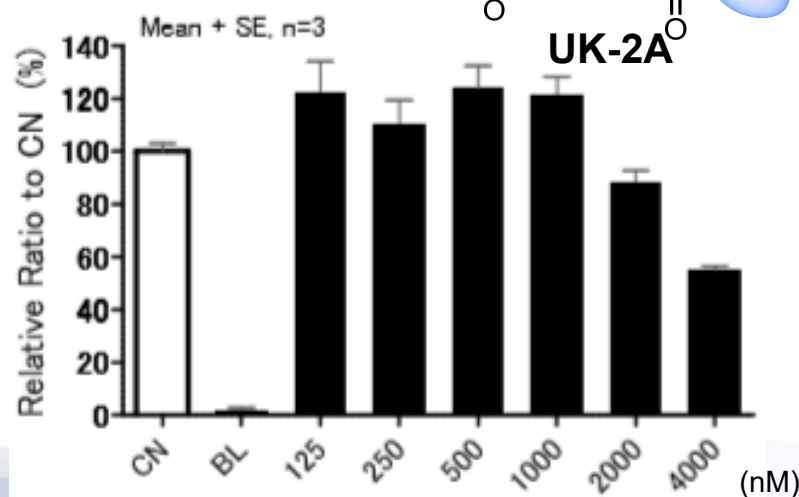
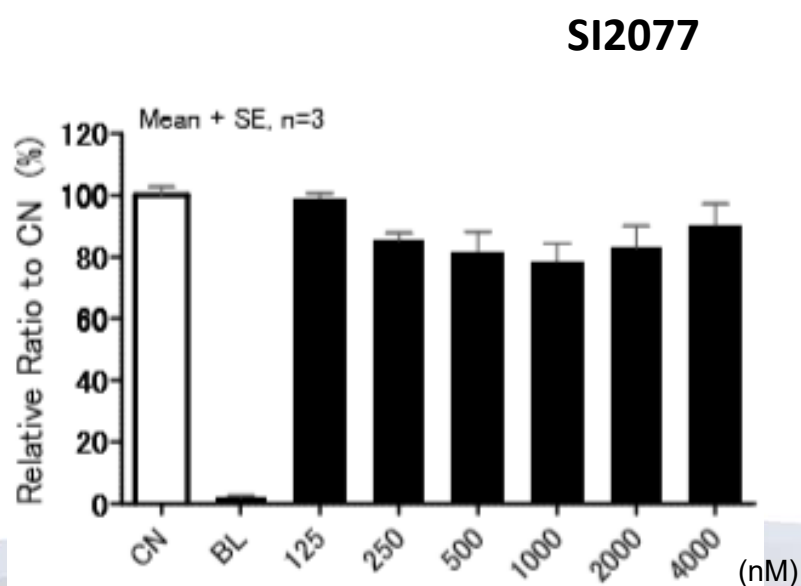
細胞毒性評価



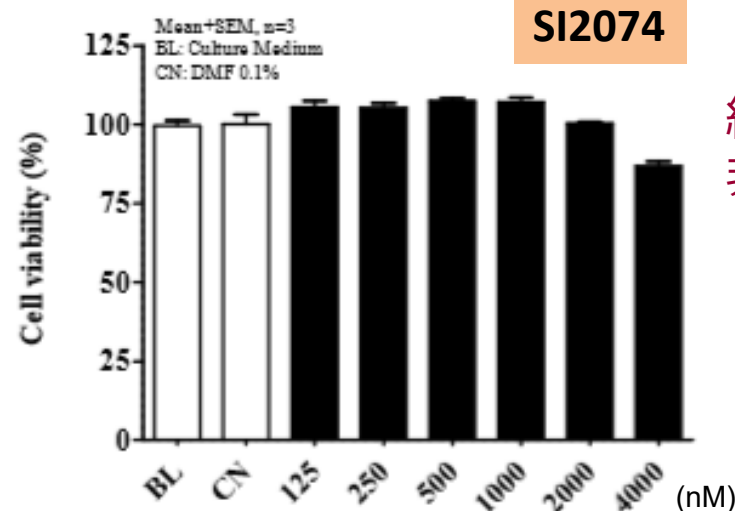
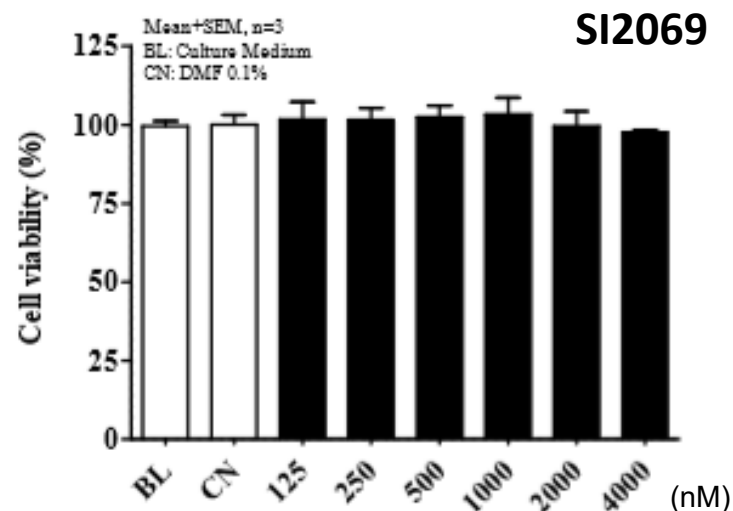
IgE依存性IL4産生抑制試験（細胞RBL-2H3）



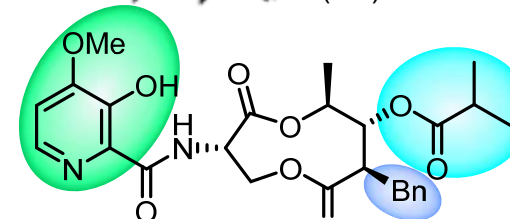
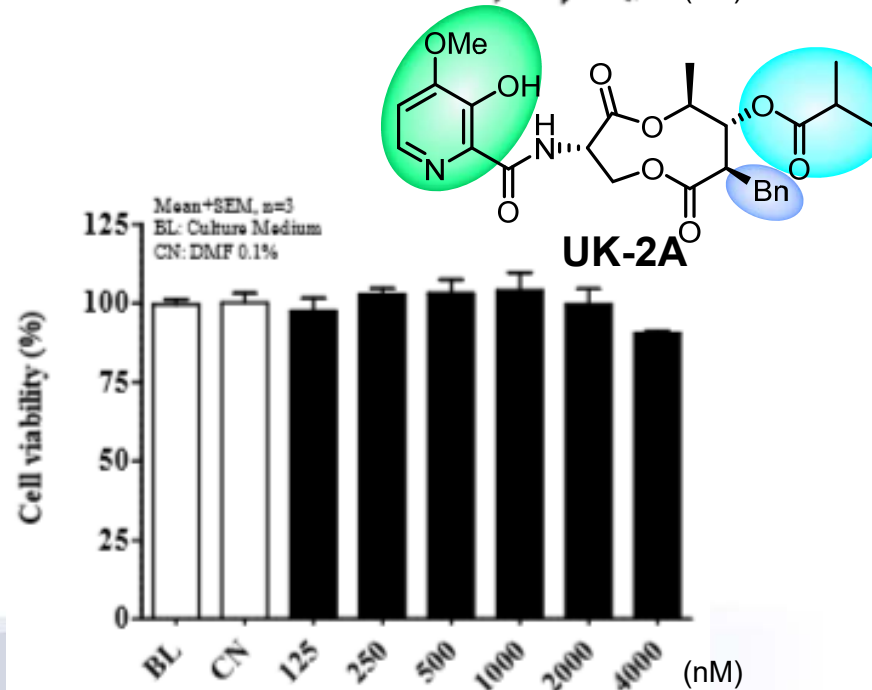
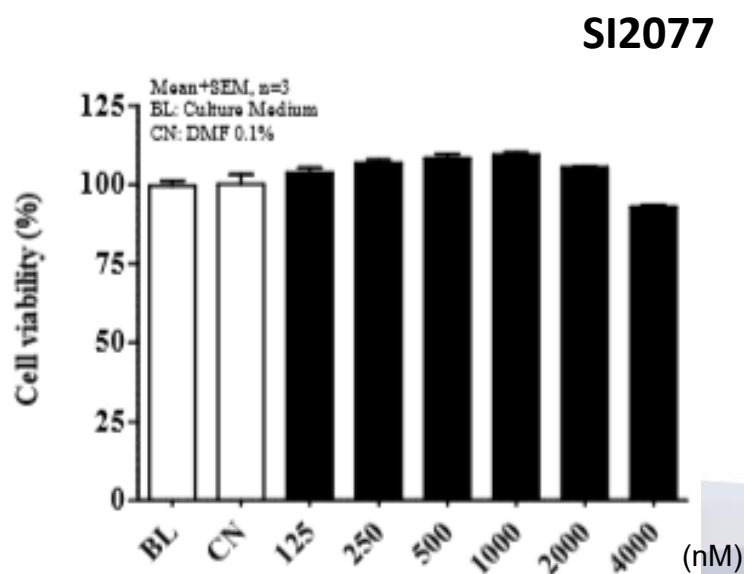
濃度依存的にIL-4 発現を抑制し、100 nM オーダーでも十分な発現抑制活性を示す。



細胞毒性試験 (RBL-2H3細胞)



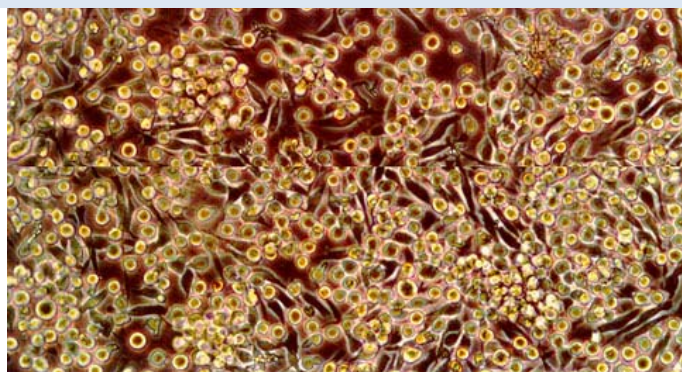
細胞毒性が
非常に弱い。



実用化に向けた課題

Mechanism of action ??

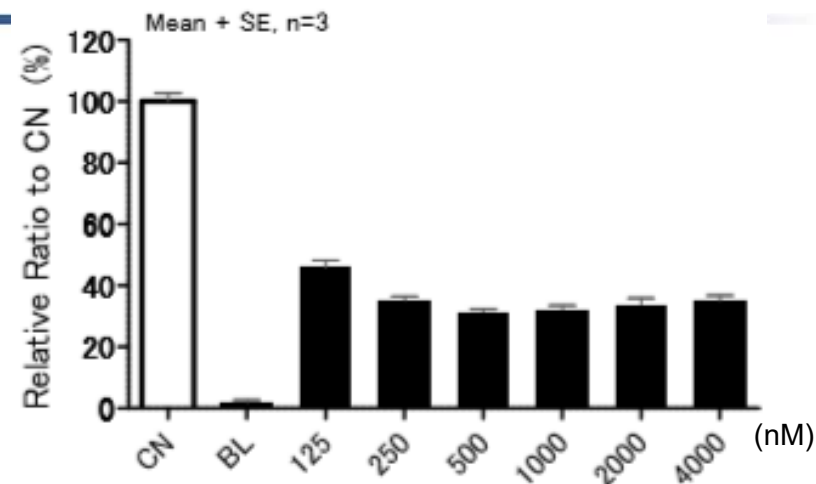
SI2074



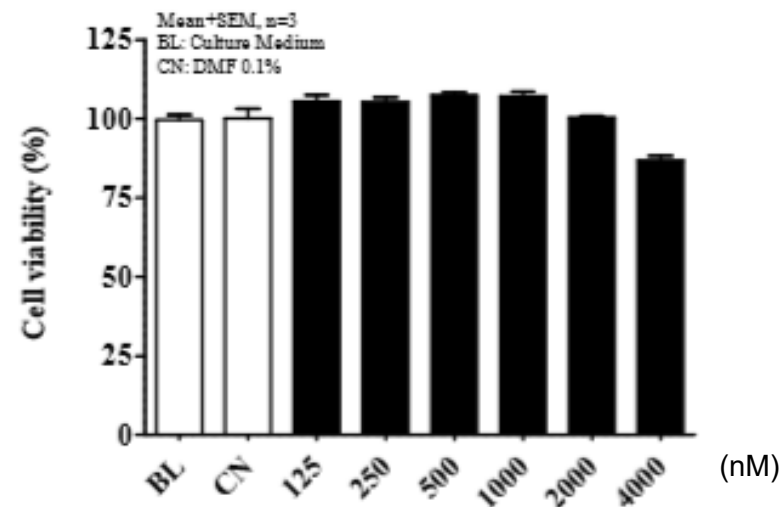
RBL-2H3細胞

作用機序を特定する。

IgE依存性IL4産生抑制試験



細胞毒性試験



想定される用途

- 抗炎症作用を有する長期管理薬
小児喘息の一次予防薬
- アレルギー性炎症に働く好酸球やマスト細胞などに直接作用する抗ヒスタミン薬，吸入ステロイド薬などを用いても疾患活動性が抑えきれないときに併用する薬剤
- 保湿クリームに添加する抗炎症剤成分
アトピー性皮膚炎治療用軟膏

企業への期待

- 中分子創薬に向けて共同研究のパートナー企業を探している。
- ヘルスケア商品を展開しておられる企業との連携も希望している。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：アレルギー抑制剤、抗アレルギー性医薬組成物、及びT h 2 サイトカイン阻害剤
- 出願番号：特願2015-140690
- 公開番号：特開2017-19757
- 出願人：公立大学法人大阪
- 発明者：臼杵克之助、藤田憲一

お問い合わせ先

大阪市立大学 URAセンター

TEL: 06-6605-3550

FAX: 06-6605-2058

E-mail : ura@ado.osaka-cu.ac.jp