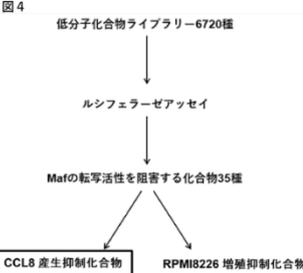
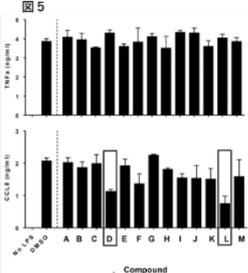


研究テーマ番号	IPSN224006
研究・発明のタイトル	CCL8 が関与する炎症疾患に対する抑制化合物
研究分野	創薬、炎症性腸疾患
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>1) 炎症性腸疾患 (IBD) は、再発と寛解を繰り返しながら徐々に悪化する慢性の腸疾患である。腸管免疫は、有害な病原性微生物の侵入を排除すると同時に、腸内常在菌や食物などの有益物質に対しては過剰に反応しないよう巧妙に調節されている。IBD では、遺伝的要素や生活習慣など何らかの原因により腸内細菌に対する寛容が破綻し、異常活性化した免疫細胞が持続的な炎症と組織破壊を惹起すると考えられる。腸炎発症と炎症の蔓延化におけるマクロファージや樹状細胞等の自然免疫細胞の関与が想定されているが、粘膜固有層に常在するこれら細胞は複数の亜集団で構成されており、個々の役割はほとんどわかっていない。IBD 治療薬として、副腎皮質ホルモン、抗炎症剤、免疫調節薬、抗菌薬や抗 TNF-α 抗体などが使われるが、これらはいずれも IBD 特異的な薬剤ではない。特に抗 TNF-α 抗体は日和見感染症など重篤な副作用を合併するリスクがある。以上の理由から、副作用を低減しつつ IBD を特異的に抑える治療薬の開発が望まれていた。今回、発明者らは、ケモカイン CCL8 が炎症性単球を動員して炎症を誘発すること (図 1)、CCL8 産生に転写因子 c-Maf が関与することを見出し、c-Maf-CCL8 アクシスが関与する炎症経路に対する抑制化合物を見出した (図 2)。本候補化合物を基に IBD 治療薬の開発が望まれる。</p> <p>2) 成果概要</p> <p>2) 【抗 CCL8 抗体による腸炎抑制】</p> <p>野生型マウスに 3.5%デキストラン硫酸を 7 日間飲水投与し、その 3 日目と 4 日目に抗 CCL8 抗体もしくはアインソタイプ抗体を各 50 μg 静脈内投与した。各抗体の投与による体重変化を図 3A に、大腸組織における炎症性サイトカイン IL-17 mRNA 発現量を図 3B に示す。これらの結果から、抗 CCL8 抗体投与群では腸炎に伴う体重減少や炎症性サイトカイン産生を有意に抑制することがわかった。</p>	<p>図 1</p> <p>図 2</p> <p>図 3</p>

<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今後の研究予定</p>	<p>【c-Maf を介した CCL8 産生を抑制する化合物の選択】</p> <p>c-Maf を介した CCL8 産生を阻害する化合物を探索するため、図 2 に示すような細胞アッセイ系を用いてスクリーニングを行い、抑制活性を有する化合物を 35 種選択した。次に、骨髄誘導マクロファージの LPS 刺激による CCL8 産生を阻害する化合物を 16 種選択した (図 4)。この 16 化合物から、TNF-α 産生を抑制しない CCL8 特異的な化合物を 2 種選択した (図 5 の D, L)。</p>   <p>3) IBD を適応症とする既存薬には TNF を標的とするものがあるが、TNF は生体防御の中核を担うため、TNF の抑制は免疫機能を損なう可能性があった。これに対して、本発明の候補化合物は、転写因子 c-Maf による転写活性を介した CCL8 産生を阻害するものであり、c-Maf と CCL8 が関与する炎症誘発経路を標的とするため、上記のような副作用を低減して炎症を抑制することができる。</p> <p>4) ・候補化合物のさらなる精査と in vivo モデル系での抑制活性の検証 ・候補化合物をシードとした創薬研究</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>本発明の技術の共同研究、委託研究に関心のある企業の参画を求める。</p>
<p>特許出願 (予定)</p>	<p>出願済</p>
<p>関連特許の出願の有無</p>	<p>無</p>
<p>学術発表 (予定)</p>	<p>無</p>
<p>共同研究の有無</p>	<p>無</p>

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク (株) が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。