

内在性NFκB阻害因子の活性部位を用いた副作用の少ない新規抗炎症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院生命機能研究科

特任准教授 岡本 一起

プロジェクト概要

【Unmet Medical Needs】

1. 炎症抑制に免疫抑制剤やバイオ製剤等の新薬が次々と開発・実装されているが、それら新薬は重症・劇症例での寛解維持が難しく、ステロイド抗炎症薬(SAIDs)以外に有効な治療薬がない。
2. SAIDsはNFκB直接阻害により強力な抗炎症作用を持ち、重症・劇症例の寛解維持を可能にすることから、結果的に長期大量投与が行われるが、ホルモン作用に起因する重篤副作用と易感染性の出現が継続的な治療を困難にしている。また、ステロイド抵抗性の出現も解決が必要な問題である。
3. SAIDsと同じ作用機序(NFκB直接阻害作用)を持ち、安全性の高いNFκB阻害薬が求められている。

【技術の特徴】

- ① ヒト全組織に内在するNFκB直接阻害因子(図1)を発見し、その活性部位(6A)に細胞導入配列(CPP; 8R)を付加した抗炎症薬(6A-8R)を開発した。
- ② 6A-8RはNFκBを直接阻害するので、重症・劇症の長期寛解維持や治療に使用可能である。
- ③ 副作用が少なく安全性が高い(表1)ので、重篤副作用の問題を回避できる。
- ④ SAIDsとは異なる経路でNFκBを阻害するので、ステロイド抵抗性の克服が期待できる。
- ⑤ 臨床2教室との共同研究で、6A-8Rの疾患モデル動物での有効性を確認済み(表2)である。

【ペプチド薬(6A-8R)の特徴：低分子薬と同様に使いやすい薬になる】

- A) 1 g/mL濃度で生理的食塩水/TBS/PBS/蒸留水に易溶。この濃度で粘性は認められなかった。
- B) 水溶液は加熱(100°C, 5分)、酸性(約pH 2)及びアルカリ性(約pH 11)条件下でも変成・失活・分解しない。
- C) 軟膏基剤と混合しても変性や不活性化は起こらず、アトピー性皮膚炎のモデル動物で有効性を確認済。
- D) 抗原性は認められなかった(IEDB (Immune Epitope Database) Analysis Resourceにて確認済み)。
- E) 腸溶錠に包埋可能であり、小腸局所に送達ができることができ、経口薬としても使用可能。
- F) GMP規格にて製造が可能。

図1. 内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

- ヒト全組織に普遍的に発現
- 低分子量核内酸性タンパク質
- NFκBに結合して、転写活性を阻害 (NFκBの結合部位解析⇒ファーマコフォアの決定)
- 作用中心は酸性アミノ酸領域(40A)
- 6アミノ酸配列(6A)に強い阻害活性(配列特異的) (ペプチド薬：6A+細胞導入配列⇒疾患モデル動物で有効性を確認済)

酸性アミノ酸領域(40A) 6A

表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

動物試験	投与経路	MTI抗炎症薬	投与量	比較対象
カラゲニン誘導脚浮腫	腹腔内投与	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	0.4 μmol/injection	インドメタシン 1.1 μmol/injection
クロトン油誘導結膜炎	点眼	MTI-II + 細胞導入配列 (14.17 kDa)	14 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
クロトン油誘導結膜炎	点眼	6A+細胞導入配列 6A-8R (1928 Da)	330 nmol/drop	デキサメサゾン 13 nmol/drop
ダニ抗原誘導アトピー性皮膚炎	塗布投与(軟膏と混合)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	170 nmol/cm ²	ベタメタソン(140 nmol/cm ²)は重篤な皮膚萎縮を呈した。
コラーゲン誘導関節炎(リウマチ)	腹腔内投与(28日間連続)	40A+細胞導入配列 40A-8R (5.88 kDa)	0.6 μmol/injection	

ステロイド薬を持つ副作用を示さない
反復投与毒性なし

1. 内臓に怒張・肥大や萎縮は認められない。
2. 消化管に出血・びらん・潰瘍は認められない。
3. 血液生化学検査はNC群と有意差なし→血糖値の上昇認めず。
4. 白血球数・分画はNC群と有意差なし→好中球遊走能の低下認めず。

表2. 動物試験で有効性確認済みの用途(6A-8R)

- 大阪大学医学部臨床教室(眼科・整形外科)との共同研究
1. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
 2. 骨粗鬆症を誘発しないリウマチ治療薬
 3. 閉経後骨粗鬆症治療薬(JCIIInsight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能です。

企業様へ：共同研究希望

共同で本ペプチド薬の非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬をお願いできる企業様

対象疾患：変形性膝関節症、リウマチ、骨粗鬆症、ぶどう膜炎、その他のSAIDsの対象疾患。

特許情報：特許第6830651号, Patent No. US7,932,226 B2, 特許第4874798号。

技術の特徴：SAIDsと同じ作用機序(NFκB阻害)を持ち、かつ副作用が少なく安全性の高い抗炎症薬の開発は、これまで実現していません。内在性のNFκB阻害因子を利用した創薬で、これを実現しました。

市場性：現状のSAIDsに置き換わる市場性があります。SAIDsの副作用に苦しむ多くの患者さんを助けます。

希望する企業連携の内容：共同研究で、非臨床・臨床試験から社会実装に向けた創薬のご指導をお願い致します。

A new anti-inflammatory drug that utilizes the active site of an endogenous NFκB direct inhibitory protein

Principal Investigator

Graduate School of Frontier Biosciences, The University of Osaka

Specially Appointed Associate Professor Kazuki OKAMOTO

Project Outline

[Unmet Medical Needs]

1. In severe or fulminant cases, there is no effective drug other than steroid anti-inflammatory drugs (SAIDs).
2. SAIDs have a strong anti-inflammatory effect by directly inhibiting NFκB, however, long-term administrations of SAIDs cause serious side-effects and susceptibility to infection. Also, the emergence of steroid-resistance makes it difficult to continue treatment.
3. An NFκB inhibitor that has the strong anti-inflammatory action as SAIDs together with the high safety is highly recommended, but has not yet been launched.

[Superiority of this new drug seed against SAIDs]

- ① The investigator found a new intrinsic NFκB inhibitor (MTI-II, Fig. 1).
- ② The active domain (6A) in MTI-II with cell permeable peptide (CPP; 8R) shows a strong anti-inflammatory action.
- ③ As 6A-8R directly inhibits the transcriptional activity of NFκB, it has as strong action as SAIDs.
- ④ As it has few side-effects (Table 1), it can be used for long-term therapy for fulminant cases.
- ⑤ As it inhibits NFκB by a different pathway from SAIDs, it will overcome the steroid-resistance.
- ⑥ Table 2 shows the applications of 6A-8R with confirmed therapeutic efficacy in animal models.

[How easy this peptide drug (6A-8R) can be used.]

- A) It is easily soluble in saline/TBS/PBS/water and can be administered locally in small volumes at high concentrations (1 g/mL). No viscosity was observed even at a concentration of 1 g/mL.
- B) It does not denature, inactivate, or decompose even when heated in aqueous solution (100°C, 5 minutes), or under acidic conditions (approx. pH 2) or alkaline conditions (approx. pH 11).
- C) It can be administered topically because it does not denature or become inactive when mixed with an ointment base. Its effectiveness has been confirmed in an experimental atopic dermatitis model.
- D) It is not antigenic. (Confirmed by the IEDB (Immune Epitope Database) Analysis Resource.)
- E) It can be embedded in enteric-coated tablets, allowing localized delivery to the small intestine, and can also be used as an oral medication.
- F) It can be synthesized in accordance with GMP standards.

Fig 1. Intrinsic NFκB Inhibitor, MTI-II

- Ubiquitously expressed in all human tissues.
- Directly binds to NFκB and inhibits the transcriptional activity of NFκB. (Binding site within NFκB has been analyzed. ⇒ Determination of pharmacophore ⇒ Small chemical drugs)
- Active center is within the acidic amino-acid region (40A).
- The 6 amino-acid sequence (6A) has a strong inhibitory activity (sequence specific) in Table 2. (The effectiveness has been confirmed in animal model studies.)

Predicted 3D structure of MTI-II

Acidic amino-acid region (40A) 6A

SEKSV EAAALSAKDLKERRDKVVEKAGRRKRRKLVVFEENKARFEFFETAFDQGGDGRGDFEIKKEEFFEEDKQPVKRTAEFEEDADPKRKTENGASA

EVVEEENGAEFEFEETAEEDGEDDDEGDEEDEFEFEFEDE

Table 1. Animal POC of MTI Anti-Inflammatory Drugs

Animal Tests	Routes	MTI Anti-Inflammatory Drug	Dose	Control
Carrageenan-induced foot edema	intra-peritoneal	MTI-II with CPP* (14.17 kDa) *cell permeable peptide	0.4 μmol/ injection	Indomethacin 1.1 μmol/ injection
Croton oil-induced conjunctival inflammation	binocularly instilled	MTI-II with CPP (14.17 kDa)	14 nmol/ drop	Dexamethasone 13 nmol/ drop
	binocularly instilled	6A with CPP 6A-8R (1928 Da)	330 nmol/ drop	Dexamethasone 13 nmol/ drop
Mite antigens induced atopic dermatitis	mixed with ointment base and applied	40A with CPP 40A-8R (5.88 kDa)	170 nmol/ cm ² (without skin atrophy)	Betamethasone (140 nmol/ cm ²) Show severe skin atrophy.
Collagen-induced arthritis	intra-peritoneal (The 28 days consecutive dosage)	40A with CPP 40A-8R (5.88 kDa)	0.6 μmol/ injection	

Do not show the side effects of SAIDs.
No toxicity after repeated injection.

1. No swelling, hypertrophy or atrophy is observed in the internal organs.
2. No bleeding, erosion, nor ulcer was found in the gastrointestinal tract.
3. Blood biochemical test showed no significant difference from NC group
→ No increase in blood glucose level.
4. White blood cell count and fraction showed not significantly different from NC group → No decrease in neutrophil migration ability.

Table 2. Applications of MTI anti-inflammatory drug (6A-8R) with confirmed therapeutic efficacy in animal model.

- Results of joint study with the clinical departments of Osaka University School of Medicine (ophthalmology, orthopedics).
1. Therapeutic agent for **Uveitis** without glaucoma (safety tested).
 2. Therapeutic agent for **Rheumatoid arthritis** that does not induce osteoporosis (no changes in osteoblasts and osteoclasts).
 3. Therapeutic agent for **Osteoporosis**.
- The connections with other clinical departments are possible.

Call for Collaborations : Arrangement of non-clinical and clinical tests of 6A-8R.

Target diseases : osteoarthritis, rheumatism, uveitis, endometriosis, preterm birth and target diseases of SAIDs.

Patents : Patent No.6830651, Patent No. US7,932,226 B2, Patent No.4874798.

Characteristics : An anti-inflammatory drug which has the same actions (NFκB inhibition) as SAIDs with few side-effects has not yet been developed. Using endogenous NFκB inhibitor, we have developed a new drug.

Market Superiority : This drug will replace SAIDs, and help many patients suffering from side effects of SAIDs.

Desired Collaboration : Arrangement of non-clinical and clinical tests for 6A-8R. Synthesis of new chemicals.