

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

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

招へい准教授 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。だが、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。  
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している。
2. 結果的にSAIDsの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)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3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。

図1.内在性のNFκB転写阻害因子MTI-II

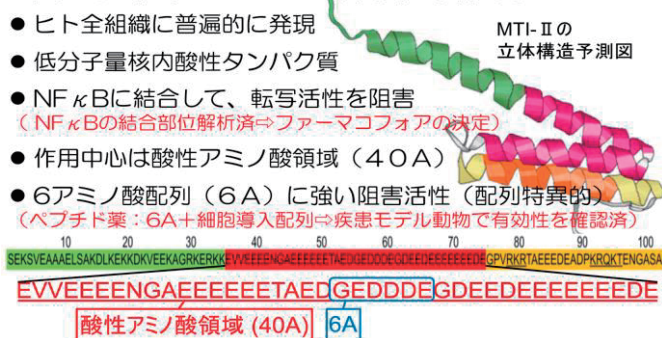


表1. MTI抗炎症薬 動物POCまとめ

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 <sup>2</sup> (皮膚萎縮を認めず)	ベタメタゾン (140 nmol/ cm <sup>2</sup> ) 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  
反復投与と毒性なし

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(産婦人科・眼科・整形外科)との共同研究の成果

1. 全身のホルモンバランスに影響せず、妊娠に向けての治療と両立する子宮内膜症治療薬 (ヒト子宮内膜症上皮細胞HMOsisの増殖抑制を確認済)
  2. 炎症関連性妊娠合併症の一つである早産の治療薬 (動物試験済)
  3. 緑内障を伴わないぶどう膜炎治療薬(安全性試験済)
  4. 閉経後骨粗鬆症治療薬 (JCI Insight. 2023;8(22):e171962.)
- 他の臨床教室とのコネクションも可能

今後の展開

- (1) MTIの活性部位(6A)を用いたペプチド薬→最適化
- (2) 6Aのファーマコフォア→低分子ケミカルの開発  
ペプチドで十分な薬効があるが、低分子への展開も可能。  
\* NFκB結合(Kd)評価系とin vitro阻害活性評価系は構築済み。

企業様へ：共同研究希望

- ▶ 共同で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のご指導をお願いできる企業様
- ▶ 低分子ケミカルの合成を共同で担当できる企業様

対象疾患: 変形性膝関節症、リウマチ、ぶどう膜炎、子宮内膜症、早産、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

Department of Obstetrics & Gynecology,  
Graduate School of Medicine, Osaka University

Guest 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). SAIDs have a strong anti-inflammatory effect by directly inhibiting NFκB.
2. Long-term and megadose administrations of SAIDs cause serious side-effects and susceptibility to infection, both make it difficult to continue the therapy. Also, the emergence of steroid-resistance makes it difficult to continue the therapy.
3. An NFκB inhibitory drug that has the strong anti-inflammatory action as SAIDs together with the high safety is highly recommended, but has not yet been developed.

### 【Superiority of this new drug seed against SAIDs】

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

Fig 1. Intrinsic NFκB Inhibitor, MTI- II

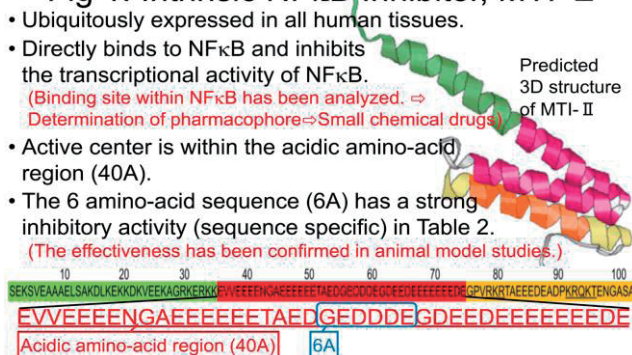


Table 1. Animal POC of MTI Anti-Inflammatory Drugs

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 <sup>2</sup> (without skin atrophy)	Betamethasone (140 nmol /cm <sup>2</sup> ) 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 studies.

- Results of joint study with the clinical departments of Osaka University School of Medicine (obstetrics gynecology, ophthalmology, orthopedics).
1. Therapeutic agent for **Endometriosis** that does not affect the hormone balance and is compatible with treatment for pregnancy (confirmed suppression of proliferation of human endometriosis epithelial cell HMOs).
  2. Therapeutic agent for **Premature birth** (animal tested).
  3. Therapeutic agent for **Uveitis** without glaucoma (safety tested).
  4. Therapeutic agent for **Postmenopausal osteoporosis**. (JCI Insight. 2023;8(22):e171962.)
- The connections with other clinical departments are possible.

### Next Plans :

- (1) Optimization of 6A-8R. (I have done stabilization.)
- (2) Pharmacophore of 6A-8R → Low MW chemicals

\* Evaluation systems for NFκB-binding (Kd) and for in-vitro inhibition activity (HTS) have been built.

### Call for Collaborations :

- Arrangement of non-clinical and clinical tests of 6A-8R.
- Synthesis of new chemicals that mimic the pharmacophore of 6A peptide. (When you want chemical drugs.)

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.