

【件名】

抗線維症剤およびリン酸化Sma d核内移行阻害剤

【背景・研究の目的】

特発性肺線維症は肺間質の過剰な線維化により呼吸困難に至る疾患であり、罹患率は10万人に10～20人程と言われているが、潜在的な患者数はその10倍以上だと推定されている。本疾患の原因は不明であり、治療法も確立されていないことなどから、特発性肺線維症はわが国の難病に指定されている。日本では、これまでに特発性肺線維症の治療薬として、ピルフェニドン及びニンテダニブが承認されている。これら従来の治療薬は、努力肺活量の改善を示すが、生存期間を延長することはできず、新たなアプローチによる治療薬の開発が望まれている。本研究は、新規なメカニズムによって、線維症を治療、予防する抗線維症剤を提供することを目的とする。

【研究成果の概要】

TGFβ1は、受容体と結合することで、Sma d（細胞内シグナル分子）をリン酸化Sma dに活性化し、該リン酸化Sma dが核内移行することによって、線維症の原因となるコラーゲンやαSMAの発現を誘導することが知られている。研究者は、TGFβ1と受容体とが会合する足場である細胞膜上の脂質ラフトにおいて、豊富に存在するスフィンゴ脂質に着目し、TGFβ1シグナルとの関連を検討したところ、該スフィンゴ脂質の一種であるグルコシルセラミド又はラクトシルセラミドの合成酵素を阻害するグルコシルセラミド合成酵素阻害剤又はラクトシルセラミド合成酵素阻害剤が、リン酸化Sma dの核内移行を阻害して、線維症の原因となるαSMAやコラーゲン等の発現を抑制することを見出し、線維症の治療、予防において、新規なメカニズムを構築した。

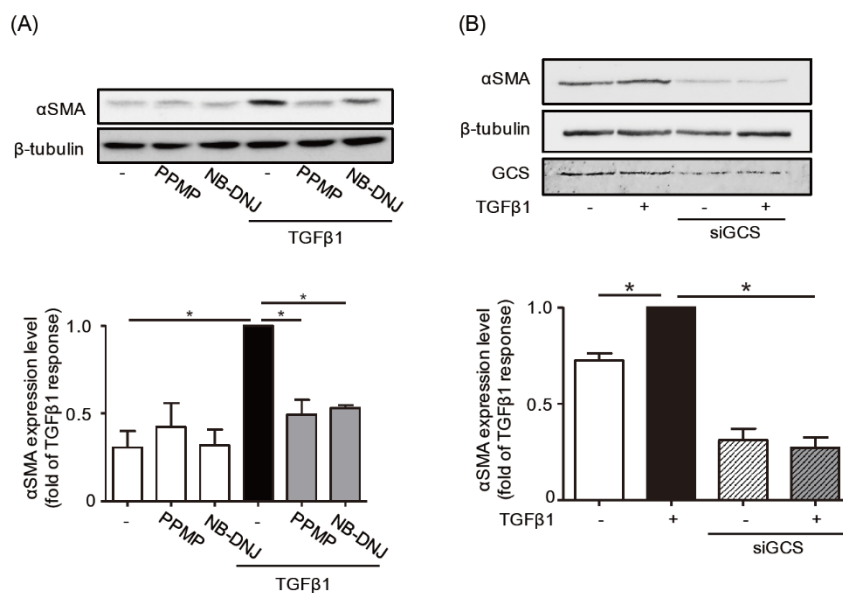


図1；(A) グルコシルセラミド合成酵素阻害剤、ラクトシルセラミド合成酵素阻害剤であるPPMP及びNB-DNJは、TGFβ1刺激によるαSMAの発現誘導を抑制した。(B) グルコシルセラミド合成酵素に対するsiRNA処理によるノックダウンにおいて、TGFβ1刺激によるαSMAの発現誘導を抑制した。

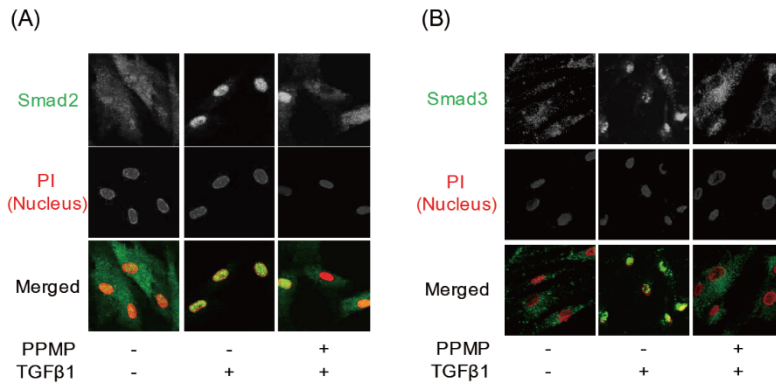


図 2 ; TGFβ1 刺激後の 3 時間での Smad2 及び Smad3 の細胞内局在を免疫染色により観察したところ、PPMP は Smad の核内移行を抑制した (Smad ; 緑色、核 ; 赤色)。

【特許出願状況】

特願 2017-131587

US 15/641,805 (US 10478427)、US 16/661,793

【優位性】

リン酸化 Smad による線維化関連たんぱく質の合成発現機構は、各組織で共通していることから、本抗線維症剤は、肺と共に、腎臓、肝臓、心臓、皮膚、骨髄、膵臓、眼等の種々の組織において適用可能である。

【応用例】

線維症を治療、予防する抗線維症剤。

【発明者】

中村浩之、村山俊彦

【連絡先】

千葉大学 未来医療教育研究機構

Tel: 043-226-2832 e-mail: mirai-shien@chiba-u.jp