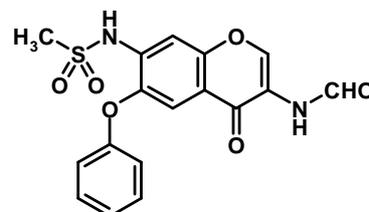


新規抗リウマチ薬イグラチモドの免疫薬理学的作用について

富山化学工業株式会社 総合研究所

主任研究員 村尾 英俊

イグラチモド (T-614, IGU) は、昨年より販売が開始された富山発の低分子抗リウマチ薬である。本薬は 1980 年代後半に富山化学にて化学合成され¹⁾、当初は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) として臨床試験が開始された。開発を進める中、NSAID にはみられない多様な薬理作用が見出され²⁾、関節リウマチ (RA) 患者を対象とした第 II 相パイロット試験においても当時注目され始めた疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) に匹敵する有効性が観察された。そのため、初期第 II 相試験からは DMARD としての開発に切り替え、第 III 相試験においてプラセボに対する優越性及びサラズルファピリジンに対する非劣性を検証し³⁾、製造販売承認申請を行った。その後、当局との協議の末、RA 治療のアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) との併用臨床試験の追加を実施すべく、一旦、申請を取り下げることとなった。MTX に効果不十分な RA 患者を対象としたプラセボ対照の MTX 併用二重盲検試験において、プラセボ群 (MTX 単独投与) に対する優越性を検証し⁴⁾、2011 年 8 月に再申請するに至った。開発には長期間を要したものの、IGU は国内において約十年ぶりに承認された低分子 DMARD であり、臨床現場においても高評価をいただいている。



以上のような開発経緯の中、弊社では本薬の DMARD としての免疫薬理学的特長や作用機序の解明を目的に国内第一線の免疫学者の方々を集まっていた、「T-614 基礎ワーキンググループ研究会」を組織し 1997 年より多面的な基礎研究を開始した。この後、ご講演いただく富山大学・医学部免疫学の村口教授も本研究会のメンバーとして、本薬の臨床試験で観察された自己抗体 (リウマチ因子) や病態として知られる高ガンマグロブリン血症の改善作用について詳細に解析いただいた。これらの成績は IGU の薬理学的特性の一つとして申請資料に盛り込まれ、既存薬と違った本薬の特長を明確にしたものであり、詳細は後ほどの先生のご講演に譲る。

私の方からは RA の関節・骨破壊に及ぼす IGU の作用に関する基礎研究の結果を紹介する。正常な骨リモデリングの状況下においては、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成が厳密に制御され、バランスが保たれているが、このバランスが崩れることで骨病変が進行する。動物モデルでは、マウスコラーゲン誘発関節炎や MRL/lpr マウスの自然発症性関節炎の病理組織学的評価において、IGU による骨・軟骨組織の破壊病変の改善作用が認められた。ラットアジュバント関節炎では、後肢腫脹及び軟 X 線像での評価において IGU による骨破壊の抑制作用が認められ、踵骨の μ CT 撮影像の三次元画像解析を行った結果、海綿骨の骨量減少及び骨構造破壊の改善作用が確認された。In vitro ではマウス細胞を用いた RANKL 刺激による破骨細胞形成を IGU は顕著に抑制するとともに骨吸収窩形成を抑制した。一方、骨形成に関して、BMP-2 刺激による骨芽細胞の分化促進作用が IGU には認められている⁵⁾。

以上の結果より、IGU は RA における臨床症状の改善のみならず、骨病変の治療に寄与することが期待される。

イグラチモド (IGU) の第Ⅱ相用量設定試験では、リウマチ因子 (RF) や高ガンマグロブリン血症に対し、本薬が関節腫脹などの症状の改善と並行して低下作用を示すことが特長であると考えられた。そこで、はじめにマウス脾臓 B 細胞の免疫グロブリン産生と抗体のクラススイッチに及ぼす影響を検討した結果、IGU は患者でみられる血中濃度範囲で、LPS 刺激にて起こる IgM 産生を強く抑制した。また、LPS と IL-4 の同時添加で起こる IgG1 へのクラススイッチ反応も同様に抑制した。さらに、ヒトの末梢血 B 細胞を抗 CD3 抗体と自己の T 細胞で刺激して起こる免疫グロブリン産生について検討した結果、IGU は IgM 及び IgG 産生ともに 0.3 µg/mL から抑制した⁶⁾。

次にヒトの末梢血リンパ球の増殖反応、マイトジェニック反応に対する IGU 及び他の DMARD の影響を調べた結果、MTX やオーラノフィンが血中濃度レベルで抑制するのに対し、IGU は 30 µg/mL まで明らかな抑制を示さなかった。そこで、ヒトの末梢血リンパ球を用いた実験で、免疫グロブリン産生と増殖反応に対する IGU の作用を、既存の DMARD と同時比較してみた。IGU の IgG 産生抑制作用は臨床での血漿到達濃度の 1/10 で抑制作用がみられたが、リンパ球増殖に対しては 10 倍以上の濃度でも作用を認めず、このような免疫グロブリン産生の抑制と増殖反応に対する影響の乖離は既存薬にはみられない作用であった。以上のように cytostatic な作用を介さないで、B 細胞に直接作用してその主要な機能であるポリクローナルな抗体産生を抑制することが IGU の特長的な免疫薬理作用であると考えられた。

次に、動物モデルでの検討であるが、ラットアジュバント関節炎モデルや自然発症型の自己免疫疾患マウスである MRL/lpr マウスにおいて、高ガンマグロブリン血症が観察され、IGU の投与により関節炎症状とともに有意に改善することが示された。更に、IGU はリウマチ患者の滑膜組織を免疫不全 (SCID) マウスに移植して作成するモデルにおいて、血中に産生遊離されるヒトのガンマグロブリンレベルに対しても抑制作用を示しており⁶⁾、これらの結果は臨床試験における効果を裏付けるものであると考える。RA における自己抗原は、RF のほか種々の報告はあるものの、確定的なものはない。CD20 に対する抗体であるリツキシマブが RA に効果を示しているので、B 細胞が何らかの形で関与していることは明確である。しかしながら、自己抗体も含めて今後は病態形成における B 細胞の機能解析を進めることが重要であろう。

[参考文献]

- 1) Inaba T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2000; 48(1): 131-9
- 2) Tanaka K, et al. Arzneimittelforschung. 1992; 42(7): 935-44.
- 3) Hara M, et al. Mod Rheumatol. 2007;17(1):1-9.
- 4) Ishiguro N, et al. Mod Rheumatol. 2012 Jul 26. [Epub ahead of print].
- 5) Kuriyama K et al. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 299(5): 903-9.
- 6) Tanaka K, et. al. Rheumatology (Oxford). 2003; 42(11): 1365-71.

略 歴

村尾 英俊 (むらお ひでとし)

[学歴]

1995年 静岡県立大学薬学部製薬学科 卒業
1997年 静岡県立大学大学院薬学研究科修士課程 修了
2000年 静岡県立大学大学院薬学研究科博士課程 修了

[職歴]

2000年 富山化学工業株式会社 入社，総合研究所 配属
2002～2004年 神戸大学医学部保健学科 共同研究員
2012年～ 富山化学工業株式会社 総合研究所 主任研究員

[所属学会]

日本リウマチ学会，日本骨代謝学会

略 歴

氏 名 村口 篤 (むらぐち あつし)

生年月日 1951年7月9日生

学 歴 1977年 鹿児島大学医学部 卒業
1981年 大阪大学大学院 医学研究科 博士課程 修了

職 歴 1981年 大阪大学医学部第3内科 研修医
アメリカ国立衛生研究所(NIH)アレルギー感染研究部門
研究員(Postdoctoral Fellow)
1984年 大阪大学細胞生体工学センター免疫部門 助手
1988年 近畿中央病院 内科医長
大阪大学細胞生体工学センター免疫部門 非常勤講師
1990年 佐賀医科大学免疫学 助教授
1991年 富山医科薬科大学医学部細菌学・免疫学 教授
1996年 富山医科薬科大学医学部免疫学 教授
2004年 富山医科薬科大学 理事 副学長
2005年 富山大学 副学長
2006年 富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫学 教授
富山大学 副学長
2009年 富山大学医学部長
現在に至る

所属学会等 日本免疫学会 評議員
日本細菌学会 中部支部評議員
日本内科学会
日本リウマチ学会
日本アレルギー学会
日本癌学会
アメリカ免疫学会