

No.15-76

2015年11月5日
エーザイ株式会社

新規抗マalaria薬開発に向けた二つの共同研究を開始
—リバプール熱帯医学校/リバプール大学とMMVとのパートナーシップ—

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、新規抗マalaria薬の開発に向けた2件の共同研究契約を締結しましたのでお知らせします。

今回締結した共同研究契約のうち1件は、リバプール熱帯医学校(Liverpool School of Tropical Medicine、所在地:英国・リバプール)とリバプール大学(University of Liverpool、所在地:英国・リバプール)との共同研究プログラムです。本契約のもと、三者は、新規抗マalaria薬の候補化合物であるE209の前臨床試験を実施します。E209は、速効性に優れ、全てのヒトマalaria原虫に効果を示し、耐性が問題となっているアルテミシニン系の抗マalaria薬で効果がみられない患者様に対しても有効性を示すことが期待されています。

もう1件の共同研究契約は、非営利官民パートナーシップであるMMV(Medicines for Malaria Venture、所在地:スイス・ジュネーブ)との共同研究プログラムです。本契約のもと、両者は、既存薬に耐性を持つマalaria原虫に対する効果と、再発防止および蚊への伝播防止をめざして、新規作用機序を持つ抗マalaria薬の候補化合物の特定を行います。候補化合物の特定は、MMVとの共同研究により当社の化合物ライブラリーからスクリーニングされた一連の化合物群、および当社が開発したマalaria原虫の生育に必須なグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)の生合成阻害活性を持つ化合物群を最適化することにより行います。

マalariaは、マalaria原虫が蚊の媒介によって人に感染する寄生虫症です。致死性が高く、世界保健機関(WHO)によると、2013年の推定マalaria感染者数は1.98億人であり、推定で年間約58万人が死亡しており、その多くがアフリカの子供達であると報告されています¹。現在、マalariaの治療には、新しい薬剤で速効性のあるアルテミシニン系抗マalaria薬をベースとし、持続性のあるルメファントリンなどを組み合わせた併用療法が用いられています。しかし、近年、アルテミシニン系薬剤に対しても耐性を持つマalariaが報告されています。抗マalaria薬に関する最優先課題は、1回の投与で迅速かつ持続的な効果を発揮し、根治治療と再発防止、蚊への伝播防止を可能とする新規作用機序の薬剤開発です。

なお、これらの二つの共同研究プログラムは、開発途上国等で蔓延する感染症の制圧のための新薬開発を推進する国際的非営利組織である、公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund)により、そのユニークなアプローチを評価され、助成金交付対象として採択されました。

当社はヒューマンヘルスケア(hhc)理念のもと、世界の医薬品アクセス改善に向け、政府や国際機関、非営利民間団体などと積極的にパートナーシップを締結して取り組んでいます。抗マalaria薬の開発に関しても、今回の共同研究以外に、ブラジルの国立研究機関であるオズワルドクルス財団、セントジュード小児研究病院・MMV、ブロード研究所とパートナーシップを組み、積極的に進めています。当社は、これらの取り組みにより、マalariaに苦しんでいる患者様とご家族に貢献する新たな治療法の早期開発をめざしてまいります。

以上

参考資料

1. リバプール熱帯医学校(Liverpool School of Tropical Medicine、LSTM) について

リバプール熱帯医学校は、熱帯病の制圧や治療のための新薬やワクチンの開発、さらに次世代の医療関係者や研究者の育成を使命とする非営利公益研究機関です。当社は、LSTM とリバプール大学との共同研究において、リンパ系フィラリア症および河川盲目症を引き起こすフィラリア成虫の体内に存在する、成虫の成長・増殖や生存に欠かせないボルバキア菌を除菌するメカニズムを持つ治療薬創出をめざしています。さらに当社は、LSTMとリバプール大学との共同研究において、アルテミシニン系抗マalaria薬で効果がみられない患者様に対しても有効な新規抗マalaria薬候補化合物の前臨床試験を実施します。

2. リバプール大学(University of Liverpool、UoL)について

リバプール大学は、複数の抗寄生虫薬の創出に大きな貢献を果たしてきました。リバプール大学とリバプール熱帯医学校は、20 年を超える提携の中で「分子からヒトまで」という戦略を掲げ、創薬段階から臨床試験に至るまで、新薬開発の各段階で多数の研究プロジェクトに取り組んできました。そのうち複数のプロジェクトが、抗マalaria薬を数多く開発してきた MMV との共同開発プロジェクトとして進捗しています。

3. MMV (Medicines for Malaria Venture)について

MMV は、新規抗マalaria薬を開発し、安価な価格で提供することによって、マalariaの危機にさらされている人々を救うことを使命とする非営利官民パートナーシップです。抗マalaria薬開発において、世界最大規模のポートフォリオを有しています。MMV と当社は、今回の共同研究プログラム以外の抗マalaria薬開発プロジェクトも協力して推進しています。MMV についての詳細は、www.mmv.org/をご参照ください。

4. E209 について

E209 は、LSTM と UoL の共同研究において見出された第二世代のテトラオキサンの新規抗マalaria薬候補化合物です。速効性に優れ、全てのヒトマalaria原虫に効果を示し、耐性が問題となっているアルテミシニン系の抗マalaria薬で効果がみられない患者様に対しても有効性を示すことが期待されています。

5. グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)生合成阻害

GPI は、マalaria原虫の生育や感染において重要な役割を担うことが知られています。マalaria原虫の細胞の表面は、GPIによって細胞膜につなぎとめられた GPI アンカー型蛋白質で覆われており、その一つである Merozoite Surface Protein 1 (MSP1)はマalaria原虫の生育に必須です。GPI の生合成を阻害することにより、生育に必須な MSP1 を細胞膜につなぎとめることができなくなるため、GPI 生合成阻害活性を持つ化合物は有用な抗マalaria薬となる可能性があります。当社は、GPI 生合成経路の 1 つであるアシル基転移反応を担う酵素 Gwt1 蛋白質を阻害する化合物群を選定しています。

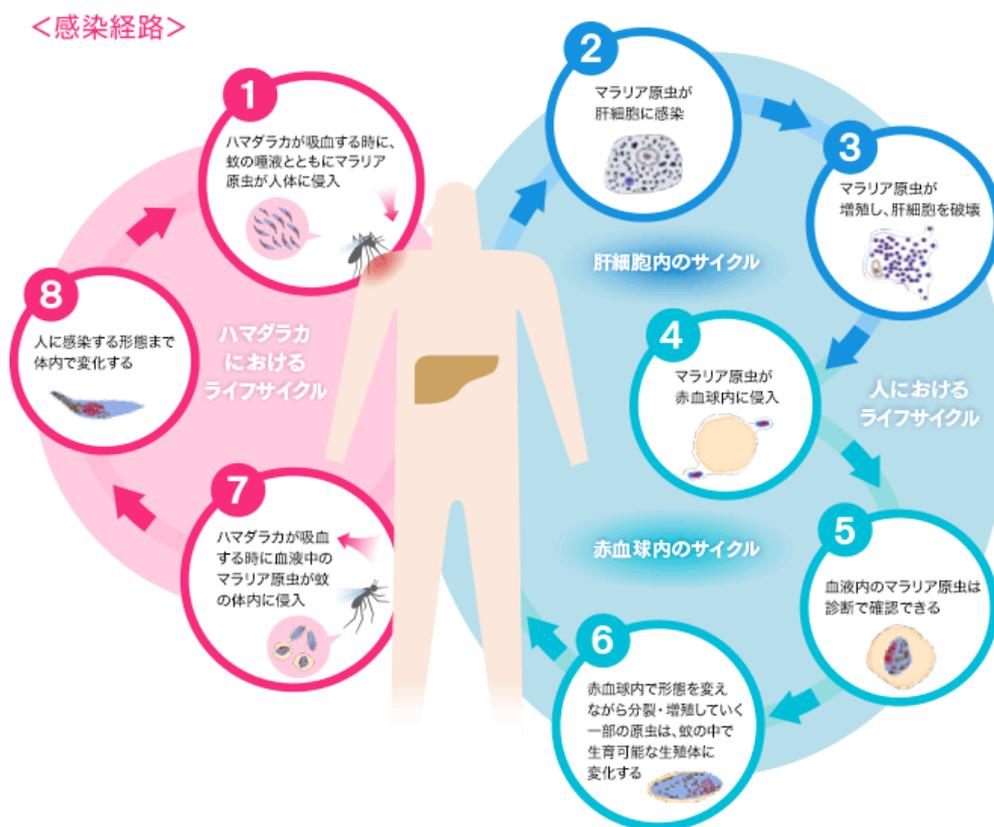
6. 公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund)について

公益社団法人グローバルヘルス技術振興基金(GHIT Fund)は、グローバルヘルス分野の製品開発に特化した世界初の官民パートナーシップとして、2013 年 4 月に日本政府(外務省、厚生労働省)、日本の製薬企業、ビル&メリンダ・ゲイツ財団の共同出資により設立された、国際的な非営利組織です。GHIT Fund は、世界の最貧困層の健康を脅かす感染症と闘うために、製品開発パートナーシップへの投資ならびに、ポートフォリオマネジメントを行っています。開発途上国に蔓延する HIV/AIDS、マalaria、結核、顧みられない熱帯病(NTDs)などの感染症の制圧を目指し、日本と海外の研究機関の連携促進を行い、製品開発パートナーシップへの投資を通じて新薬開

発を推進しています。詳しくは、www.ghitfund.org をご参照ください。

7. マラリアについて

マラリアは、マラリア原虫を持つ蚊に媒介されて人に感染する寄生虫症です。致死性が高く、世界保健機関 (WHO) によると、2013 年の推定マラリア感染者数は 1.98 億人であり、推定で年間約 58 万人が死亡しており、その多くがアフリカの子供達であると報告されています¹。現在、マラリアの治療には、新しい薬剤で速効性のあるアルテミシニン系抗マラリア薬をベースとし、持続性のあるルメファントリン、アモジアキン、メフロキンなどを組み合わせた併用療法が用いられています。アルテミシニン系薬剤は、長年使用されてきたクロロキンなどの複数の薬剤に耐性を持つマラリアにも有効です。しかし、近年、アルテミシニン系薬剤に対しても耐性を持つマラリアが報告されています。抗マラリア薬に関する最優先課題は、1 回の投与で迅速かつ持続的な効果を発揮し、根治治療と再発防止、蚊への伝播防止を可能とする新規作用機序の薬剤を開発することです。



エーザイ ATM ナビゲーターより (<http://atm.eisai.co.jp/>)

図に示すように、蚊による吸血時にヒトの体内に入ったマラリア原虫(①)は、まず肝細胞に感染し増殖(②、③)した後、血液中に移行し赤血球の中で増殖(④)します。その後、赤血球を破壊して次の赤血球に侵入するというサイクル(④→⑤→⑥→④→…)を繰り返します。マラリアの症状が出るのは赤血球内のサイクルにおいてであり、マラリアの治療ではこのステージの原虫に作用する薬剤を用います。ただし、三日熱マラリア原虫などの原虫の一部は、感染した肝細胞(②)で増殖せずに休眠することがあり、血中の原虫(④～⑥)を駆虫した後に、肝細胞において休眠していた原虫が何らかの刺激により増殖を開始することが知られています(再発)。

また、赤血球で増殖する原虫のほとんどは性別のない無性世代ですが、蚊に吸血された後、これら無性世代の原虫は蚊の体内で死んでしまいます。一方で、赤血球中で雄と雌に性分化した一部の原虫(⑥)は、蚊の体内で生殖(⑦～⑧)することができます(伝播)。従って、雄と雌に性分化した原虫を、ヒトの血中で駆虫することがで

できれば、蚊によるマラリアの伝播を防ぐことが期待されます。

¹ 世界保健機関(WHO) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/>