

**【本件リリース先】**

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、広島大学関係報道機関

**広島大学**

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2

TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040

E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

**NEWS RELEASE**

令和 2 年 7 月 21 日

**線維症治療薬開発のため広島大学と武田薬品が共同研究講座を設置**

広島大学医療系トランスレーショナルリサーチ推進機構では、学内共同教育研究施設として「トランスレーショナルリサーチセンター」を設置し、橋渡し研究を強力に推進する体制を整えています。

今回、トランスレーショナルリサーチセンター内に武田薬品工業株式会社との共同研究講座「インテグリン-マトリクス治療開発科学講座」を令和 2 年 6 月 1 日付けで設置しました。

**【本共同研究講座開設のポイント】**

★ 肝硬変や肺線維症などの「線維症」は各臓器に機能障害をもたらす致命的となりますが、現在根本的な治療薬がありません。肝硬変とその予備群は、国内で 500 万人、世界では 3 億人と見積もられ、がんが続いて、医薬品開発の重要な対象病態と位置づけられています。

★ 線維症の原因はコラーゲンなどマトリクス蛋白の過剰沈着であり、細胞表面に存在するマトリクス受容体「インテグリン」分子が深く関与しています。24 種類のインテグリンのうち線維化の黒幕が同定できれば、それを拘束する抗体などを、線維化プロセスを遮断する医薬品として開発することができます。

★ 広島大学の横崎恭之創発教授らはこの分野における世界屈指の研究チームで、1995 年にインテグリンの一つを発見しています。今回、彼らが創出した 2 種類の抗体を用い、グローバル企業の武田薬品工業および傘下の世界チームと産学連携し、日本産(広大発)医薬の具体化を目指し線維症治療薬の作用メカニズムを解明するための共同研究を行うこととしました。

**【概要】**

抗体医薬は急成長している医薬品分野で、代表的なものに、潰瘍性大腸炎およびクローン病治療薬ベドリズマブ(エンタイビオ®;武田薬品工業)があり、「全世界での売上高は 30 億ドル(約 3300 億円)規模」と見通されます<sup>1)</sup>。適応症は、国内で 13.5 万人以上と推定されています。ベドリズマブは $\alpha 4\beta 7$  インテグリンに対する抗体で、炎症腸管組織への T リンパ球遊走を抑え、炎症を軽減します。米国と欧州では、標準療法または抗 TNF $\alpha$ 抗体では効果不十分な活動期潰瘍性大腸炎・クローン病の治療薬として 2014 年に承認、急速に売り上げを伸ばし、3 年足らずでブロックバスター医薬品<sup>2)</sup>に成長しました。現在、60 カ国以上で承認を取得し、日本でも大きな期待を担っています。

これ以外にも、細胞外マトリクスと受容体インテグリンの相互作用には、まだ創薬シーズが眠っていると考えられます。計 6 種の上市薬に続きいくつかが臨床試験中であり、枯渇化創薬シーズ中で埋蔵量が見込める一つの貴重な鉱脈と言えます。一方で、本領域創薬を医学的考察下で展開できる研究者は、世界でも少なく、武田薬品は本学の横崎創発教授のチームとの連携・支援を目的に本共同研究講座を設置する運びとなりました。

広島大学が権利を保有する横崎創発教授らが創出した抗体に関する知見を十分に活用し、日本発医薬の開発・上市を目指します。インテグリンファミリーは、発見から 30 年あまりを経て、当初数も不

明であったメンバーが出揃い、個々のキャラクターも明らかになりました。「誕生に立ち会った者として、今必要なのは、解かれた謎を治療に当てはめてゆくことだと思います。」横崎創発教授によれば、インテグリンとマトリックスの会話に耳を澄ますと、複数の言語が使われており、治療応用にはまだ十分な理解が必要です。しかしそれを超えれば、ベドリズムブが示した効果を今度は肝硬変の患者さんに届けられるかも知れません。

製薬各社の目はアンメットニーズの大きな線維症に向き始め、インテグリン阻害剤の開発競争は熱を帯びています。インテグリンは全ての多細胞生物のあらゆる細胞において多様な局面で役割を果たし、本共同研究講座から生まれた知識、そして医薬シーズは線維化だけでなく多くの疾患に向き合うための財産となることが期待されます。

- 1) <http://www.qlifepro.com/news/20180518/entyvio-to-3-billion-dollar-scale.html>
- 2) 医薬品産業において使用される用語で、従来の治療体系を覆す薬効を持ち、他を圧倒するシェアや全く新しい市場の開拓、莫大な売り上げにより開発費を回収する以上の利益を生み出す

#### <関係論文>

- Yokosaki Y, Palmer EL, Prieto AL, Crossin KL, Bourdon MA, Pytela R, Sheppard D. Integrin  $\alpha 9\beta 1$  mediates cell attachment to the third fibronectin type III repeat in tenascin. *J Biol Chem* 269, 26691-26696 (1994).
- Yokosaki Y, Matsuura N, Sasaki T, Murakami I, Schneider H, Higashiyama S, et al. The integrin  $\alpha 9\beta 1$  binds to a novel recognition sequence (SVVYGLR) in the thrombin-cleaved amino terminal fragment of osteopontin. *J Biol Chem* 274, 36328-36334 (1999).
- Nishimichi N, Kawashima N, Yokosaki Y. Epitopes in  $\alpha 8\beta 1$  and other RGD- binding integrins delineate classes of integrin-blocking antibodies and major binding loops in  $\alpha$  subunits. *Sci Rep* 5:13756 (2015).
- Sugiyama A, Kanno K, Nishimichi N, Yokosaki Y, Tazuma S. Periostin promotes hepatic fibrosis in mice by modulating hepatic stellate cell activation via  $\alpha v$  integrin interaction. *J Gastroenterol*, 51:1161-1174 (2016).
- Wang C, de Mochel NSR, Christenson S, Cassandras M, Moon R, Brumwell A, Byrnes L, Li A, Yokosaki Y, Matthay MA, Chapman H, Peng T. Expansion of hedgehog activation disrupts stromal identity and induces emphysema. *J Clin Invest*, 128 :4343-4358 (2018).
- Nanri Y, Nunomura S, Terasaki Y, Yokosaki Y, Conway SJ, Izuhara K. The crosstalk between TGF- $\beta$  and periostin can be targeted for pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 62: 204-216 (2019).

#### <特許権等知的財産権>

- ・ 出願番号：特願 2018-036933、発明の名称：抗インテグリン  $\alpha 11$  モノクローナル抗体、およびその利用、出願日 2018 年 3 月 1 日
- ・ 出願番号：特願 2011-537260 (特許 5765814)、発明の名称：インテグリン  $\alpha 8\beta 1$  特異的モノクローナル抗体、出願日 2010 年 10 月 19 日
- ・ 出願番号：特願 2010-065194、発明の名称：オステオポンチン特異的モノクローナル抗体、出願日：2010 年 3 月 19 日
- ・ 出願番号：特願 2014-508054 (特許 5733546)、発明の名称：インテグリン  $\alpha 8\beta 1$  の機能を阻害する事による線維化の抑制、出願日：2013 年 3 月 28 日

広島大学では、こうした基礎研究のシーズを臨床試験へ橋渡ししていくトランスレーショナル リサーチ センター(Translational Research Center, TRC)を通じて、創薬研究開発に注力していきます。

#### <武田薬品工業について>

武田薬品工業株式会社 (TSE:4502/NYSE:TAK) は、日本に本社を置き、自らの経営の基本精神に基づき患者さんを中心に考えるというバリュー (価値観) を根幹とする、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品のリーディングカンパニーです。武田薬品のミッションは、優れた医薬品の創出を通じて人々の健康と医療の未来に貢献することです。研究開発においては、オンコロジー (がん)、消化器系疾患、希少疾患およびニューロサイエンス (神経精神疾患) の 4 つの疾患領域に重点的に取り組むとともに、血漿分画製剤およびワクチンにも注力しています。武田薬品は、研究開発能力の強化ならびにパートナーシップを推し進め、強固かつ多様なモダリティ (創薬手法) のパイプラインを構築することにより、革新的な医薬品を開発し、人々の人生を豊かにする新たな治療選択肢をお届けします。武田薬品は、約 80 の国および地域で、医療関係者の皆さんとともに、患者さんの生活の質の向上に貢献できるよう活動しています。詳細については、<https://www.takeda.com/jp/>をご覧ください。

【お問い合わせ先】

【技術的なお問い合わせ先】

広島大学トランスレーショナルリサーチセンター 横崎 恭之 創発教授

Tel : 082-257-1523 FAX : 082-257-1788

E-mail : yokosaki@hiroshima-u.ac.jp

【共同研究講座に関するお問い合わせ先】

広島大学学術・社会連携室 シニアURA 天ヶ瀬 晴信 PhD

Tel : 082-257-1988 E-mail : ura@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A 4 版 3 枚 (本票含む)