

令和6年4月11日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学  
アリヴェクシス株式会社

## マスト細胞を特異的に標的とする新しい抗アレルギー薬 MOD000001 の同定

### ポイント

山梨大学大学院総合研究部医学域免疫学講座の中村勇規准教授、中尾篤人教授らのグループとアリヴェクシス株式会社は、種々のアレルギー性疾患の治療薬となり得る新しい低分子化合物 MOD000001 を開発しました。本化合物は、KIT と呼ばれる受容体分子を特異的に阻害することで、アレルギー症状の根源であるマスト細胞の活性化を抑えて、またその細胞の数を減らします。ヒトや動物のマスト細胞を用いた実験で効果が見られたとともに、経口投与でマウスのアレルギー症状を軽減することが分かりました。現在、アリヴェクシス株式会社ではさらなる最適化を行い、臨床応用に向けた研究開発を進めています。なおこの成果は、4月2日に米国アレルギー学会誌である JACI: Global に掲載されました。

### 概要

#### 背景：

花粉症や喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、じんましんなどのアレルギー疾患は、花粉やダニなどの環境中のアレルゲンによって「マスト細胞」と呼ばれる免疫細胞が活性化し、ヒスタミンなどのアレルギー反応の誘導分子が放出され、炎症が形成されることによって起こります。既存の抗アレルギー薬である抗ヒスタミン剤や副腎皮質ホルモンなどは、マスト細胞や他の免疫細胞からのアレルギー反応誘導分子を標的としており、それらの作用を阻害することにより効果を発揮します。ただこれらの既存の薬剤では、アレルゲンによるマスト細胞の活性化そのものに対する抑制作用がないため、あくまで対症療法であり、薬剤を中止すると比較的すぐにアレルギー症状が再発することが知られていました。

マスト細胞の活動性や生存は、KIT というマスト細胞表面上に発現している受容体分子の働きにより制御されています。よって KIT の作用を特異的に阻害することにより、マスト細胞の活動性や体内における数を減らす、新規の抗アレルギー薬を創出できることが考えられました。特に、花粉症や喘息・アトピー性皮膚炎・食物アレルギー・じんましんなどのアレルギー疾患患者さんの鼻粘膜や気管支・皮膚・腸管では、健常人に比べてマスト細胞の数が増加していることが知られているため、病変部でのマスト細胞数を減らすことによって、アレルギー症状を強力かつ長期的に緩和できることが期待されました。一方、これまでアレルギー疾患以外の病気、主には白血病やガンなどの細胞増殖性疾患の治療を目的として、幾つかの KIT 阻害剤が開発されてきましたが、いずれも KIT 特異性に乏しく、副作用の頻度が高いことが問題となっていました。

そこで本学ならびにアリヴェクシス株式会社の研究グループは、KIT 特異性が極めて高い低分

子 KIT 阻害剤を開発し、アレルギー疾患の新たな治療薬としての可能性を検討することとしました。

#### 今回の成果：

研究グループは、最新のスーパーコンピュータを利用した分子動力学シミュレーションによって、精度高く高速に化合物選定や目的タンパク質への結合能を評価できるシステムなどの独自の創薬プラットフォームを用いることにより、KIT 受容体に選択的に結合する低分子化合物候補を複数個見出しました。さらに試験管内での実験により、その中から、KIT が持つリン酸化酵素活性（マスト細胞の活動を高めたり生存を延長させるために重要な生理活性）を選択的かつ強力に阻害する作用を持つ化合物として MOD000001 を同定し、さらなる検討を進めました。

マウス骨髄由来培養マスト細胞とヒト末梢血幹細胞由来培養マスト細胞を用いた実験により、MOD000001 が、SCF（KIT 受容体に結合し活性化する生体内分子）やアレルゲンによるマスト細胞の活性化や生存の延長、マスト細胞の遊走活性などを顕著にかつ特異的に阻害することが示されました。また、マウスじんましんモデルを用いた実験によって、MOD000001 の経口投与が、アレルゲンによって惹起されるじんましんを著明に軽減することが見出されました。さらに、MOD000001 の長期経口投与によりマウス皮膚におけるマスト細胞数の減少も確認されました。なお MOD000001 の長期投与によるマウスへの副作用は観察されませんでした。

#### 今回の成果の意義：

これまでアレルギー疾患の主たる治療薬は、免疫細胞が産生するアレルギー反応誘導分子を標的としており、マスト細胞を直接標的とする薬剤はありませんでした。よって MOD000001 は全く新しい機序による抗アレルギー作用を持つ化合物ということが出来ます。また本剤は、これまで知られている KIT 阻害化合物と比較して格段に優れた KIT 特異性を有しており、より高い安全性が期待されます。さらに本剤は、マスト細胞の活動性だけでなく、生存を抑制することにより体内のマスト細胞の数を減らすことが可能なため、本剤の開発により、より強力かつ持続的な抗アレルギー作用、今まで既存の抗アレルギー薬に反応しなかった患者さんへの効果、既存の抗アレルギー薬の減量効果などが期待されます。

なおアリヴェクス株式会社では、経口薬として MOD000001 を元にさらに最適化した KIT 特異的阻害化合物をすでに同定し、抗アレルギー薬としての早期の臨床応用を目指した評価を進めており、新規の抗アレルギー薬の実現に加え、マスト細胞が関与するアレルギー疾患以外の疾患（がんや動脈硬化、線維症など）への応用についても検討しています。

#### 論文情報：

[掲載誌]

JACI: Global (米国アレルギー学会誌)

[タイトル]

A highly selective KIT inhibitor MOD000001 suppresses IgE-mediated mast cell activation

[著者]

Yuki Nakamura, PhD,1 Takeo Urakami, PhD,2 Kayoko Ishimaru, 1 Nguyen Quoc Vuong Tran, PhD,1 Takafumi Shimizu, MS,2 William Sinko PhD,2 Taisuke Takahashi, PhD,2 Sivapriya Marappan, PhD,3 Kishore Narayanan, PhD,3 Ramulu Poddutoori, PhD,3,6 Yoh Terada, PhD,2 and Atsuhito Nakao, MD, PhD.1,4,5

1. Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.
2. Alivexis, Inc., Tokyo, Japan.
3. Aurigene Oncology Ltd, Bangalore, India.
4. Yamanashi GLIA Center, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.
5. Atopy Research Center, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
6. Currently affiliated with Syngene International Limited, Bangalore, India

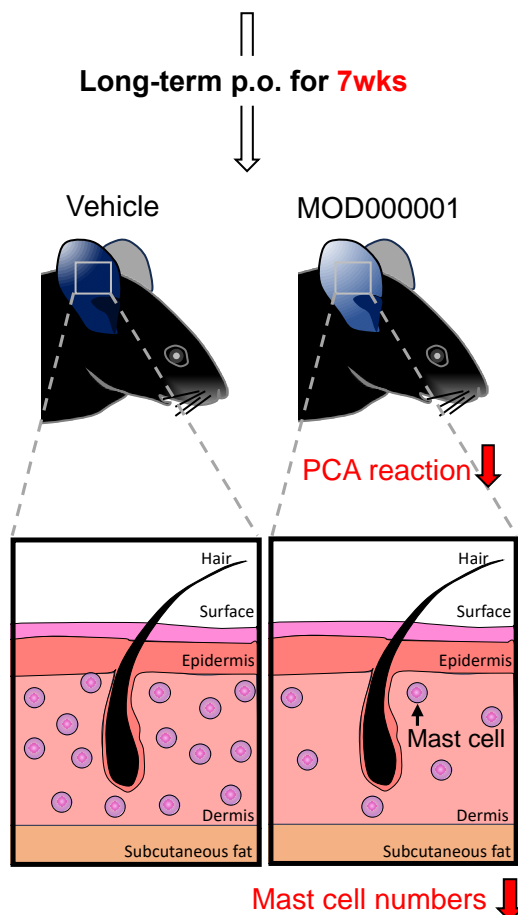
[DOI] <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100249>

[参考図]

参考図の説明

**Novel highly selective KIT inhibitor  
MOD000001**

Long-term p.o. for 7wks



新規 KIT 特異的阻害剤 MOD000001 は、単回経口投与でもアレルギー反応を強力に抑制するが、図のようにマウスに7週間経口投与すると、皮膚におけるマスト細胞数が有意に減少し、PCA reaction（マウスを用いた「じんましん」のモデル：アレルギーによるマスト細胞の活性化後に引き起こされる血漿漏出現象（症状）の強弱を、事前に静脈内に投与した青色の染色液の漏出量として評価できる。青色に染色される色合いが濃いと症状が強い。）が減弱する。

**<研究についての問い合わせ先>**

山梨大学大学院総合研究部医学域免疫学講座

教授 中尾 篤人

TEL : 055-273-9542

E-mail : anakao@yamanashi.ac.jp

アリヴェクス株式会社 研究開発部

TEL : 03-6868-4547

E-mail : info@alivexis.com

**<広報についての問い合わせ先>**

山梨大学総務企画部総務課広報・渉外室

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail : koho@yamanashi.ac.jp

アリヴェクス株式会社 経営管理部

TEL : 03-6868-4547

E-mail : info@alivexis.com