

**PRESS RELEASE**

岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会 御中

令和 4 年 9 月 29 日

岡 山 大 学

ベキサロテン

**悪性リンパ腫治療薬「bexarotene」のラット胎児奇形や胎児移行性を明らかに
～催奇形性を軽減した新たな創薬に期待～****◆発表のポイント**

- ・ Bexarotene（タルグレチン®）は、皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫の治療薬であり、最近ではパーキンソン病など様々な疾患モデル動物での治療効果が報告されています。その作用点として、レチノイド X 受容体（RXR）へ結合することが知られています。
- ・ Bexarotene は催奇形性があるとされることもあって、その有用性にも関わらず、その適応を広げる「ドラッグリポジショニング（DR）」は停滞しています。
- ・ 本研究では、ラットを用いて bexarotene により生じる骨格異常を明らかにするとともに、PET イメージングを用いて、胎盤通過性・胎児移行性を明らかにしました。
- ・ 本研究成果は、bexarotene の毒性学的な評価にとどまらず、催奇形性を軽減した RXR 作動性物質の医薬開発を促進すると期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程の大学院生である高村祐太氏、同学術研究院医歯薬学域の加来田博貴准教授らは、皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫の治療薬の bexarotene（タルグレチン®、注 1）により生じるラット胎児での催奇形性（注 2）を調べ、その原因の 1 つとして本薬物の胎児移行性を明らかにしました。

Bexarotene は核内受容体の 1 つであるレチノイド X 受容体（RXR、注 3）作動性物質であり、皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫の治療薬として使用されています。加えて、本薬は様々な炎症疾患モデル動物での治療効果が報告されており、その適応を広げる「ドラッグリポジショニング（DR）」が期待されています。しかし、bexarotene は催奇形性を生じることから、bexarotene の DR、また bexarotene の標的である RXR を対象とした創薬研究は停滞しています。催奇形性の原因は様々ですが、一因として当該物質の胎盤通過能が考えられます。Bexarotene については、どのような催奇形性が生じるのか、また胎盤通過能・胎児移行性は明らかとなっておりませんでした。そこで本研究では、妊娠ラットを用いて bexarotene により生じる胎児の骨格異常を詳細に調べました。また、bexarotene を PET イメージング用の放射性標識体に変換し、妊娠ラットへ投与することにより、本薬物の胎盤通過性・胎児移行性を明らかにしました。本研究成果は、RXR を標的とした医薬開発に有用な知見を提供することに加えて、基礎研究と臨床をつなぐトランスレーショナル・サイエンス（注 4）に貢献するものと期待されます。本研究成果は、8 月 10 日に「*ACS Pharmacology & Translational Science*」に公開されました。



PRESS RELEASE

■発表内容

<レチノイド X 受容体作動性物質 bexarotene>

レチノイド X 受容体 (RXR) の作動性物質である bexarotene (タルグレチン®) は皮膚浸潤性 T 細胞リンパ腫の治療薬として使用されています。RXR は核内受容体の 1 つであり、他の核内受容体と協働的に機能することから、その作動性物質には様々な生理機能が知られています。このような RXR の多様性が注目され、bexarotene のドラッグリポジショニング (DR) 研究が進められており、パーキンソン病などの中枢神経系疾患、炎症性腸疾患などの炎症性疾患モデル動物での治療効果が報告されています。しかしながら、bexarotene は甲状腺機能低下や脂質異常に加えて、催奇形性が知られており、bexarotene の適応拡大には至っておらず、RXR を対象とした創薬研究は停滞しています。

<研究成果の内容>

本研究では、妊娠ラットに 19 日間 bexarotene を反復経口投与し、妊娠 20 日目の胎仔を摘出、その形態学的評価を行いました。また、胎仔の透明骨格標本を作成し、bexarotene による骨格形成異常を調べました (図 1 A)。その結果、bexarotene の投与により胎仔は顕著に萎縮し、骨形成については頭蓋骨の形成不足、手足の萎縮、肋骨の湾曲などの異常が確認されました。これまでに bexarotene のラット催奇形性については、形態学的な異常の記述に限られており、骨格異常までを詳細に明らかとした報告はなく、RXR を標的とした創薬研究に重要な知見であると考えられます。

催奇形性は、母体が摂取した成分が胎児へ移行し、発達途中の胎児体内で起こる過剰な生理活性により生じると言われています。しかしながら、bexarotene の胎児移行性については調べられていませんでした。本研究では、放射性同位元素である炭素 11 で標識した bexarotene を合成し (図 1 B)、これを妊娠ラットに静脈投与することで、当該物質の胎児への移行性を評価しました。その結果、胎仔中では母体血液と同程度の放射能が検出されました (図 1 C)。また、胎盤中では胎仔に比べて顕著に高い放射能が確認されました。母体と胎児の血液は直接接しておらず、胎盤中に存在する血液胎盤関門を介して、栄養などの成分が胎児に移行します。このような構造にも関わらず、胎仔中で放射能が確認されたことから、bexarotene が血液胎盤関門を透過し胎児へと移行することを意味し、胎児へ移行した bexarotene により上述のような形態異常、骨格形成異常が生じると考えられました。また、胎盤で高い放射能が検出されたことから、図 2 に示すように、母体の摂取した bexarotene の多くが胎盤でトラップされることが示唆されました。

PRESS RELEASE

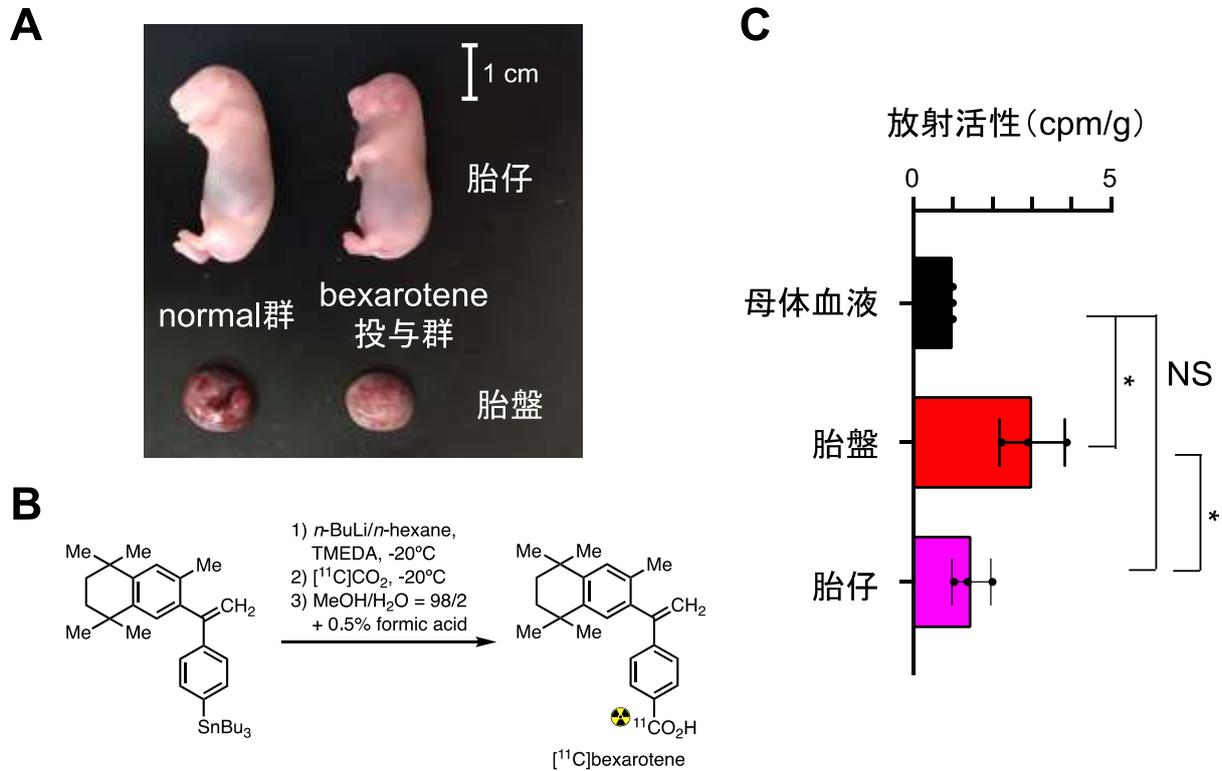


図 1. (A) 妊娠 20 日目に摘出した胎仔と胎盤の写真。(B) 炭素 11 標識 bexarotene の合成経路。(C) 母体血液に対する胎盤、胎仔での放射能。Bonferroni test; *, $p < 0.1$; NS: not significant.

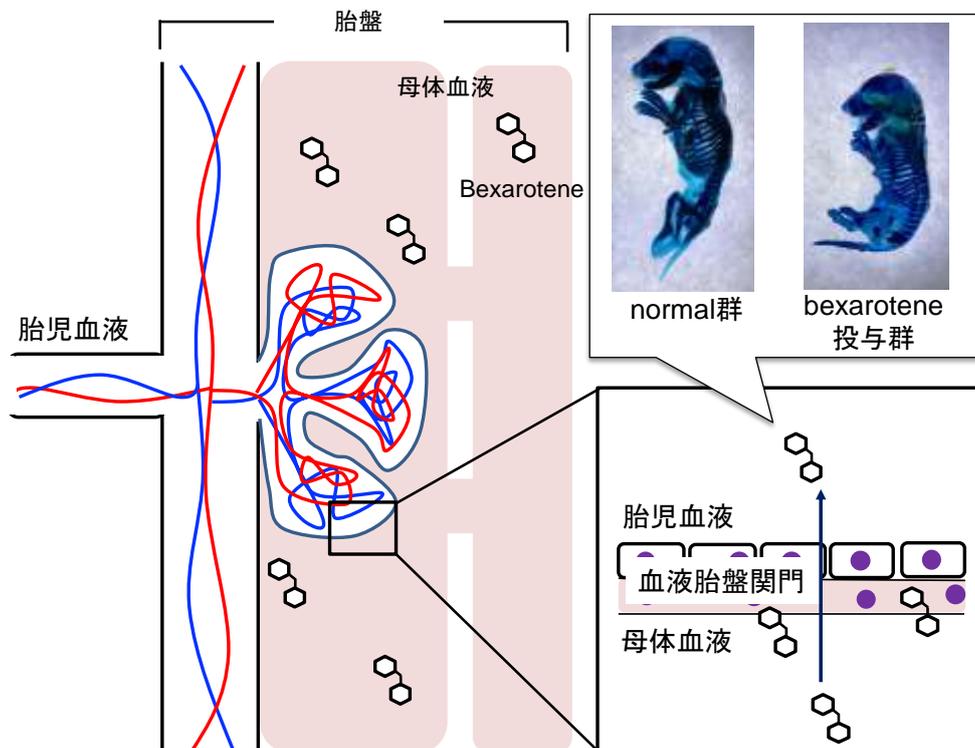


図 2. 本研究成果で明らかとした bexarotene のラット催奇形性と胎児移行性の概念図 (論文中の図を改変)

PRESS RELEASE

<社会的な意義>

上述の通り、RXR 作動性物質には様々な薬効が期待されています。Bexarotene に代わる新たな RXR 標的薬の開発には、既存薬として使用される bexarotene の催奇形性、胎児移行性は重要なデータとなります。本研究の成果は、様々な疾患への治療効果が期待され、かつ催奇形性を軽減した RXR 作動性物質の探索に有益な知見となると考えています。

本研究では、bexarotene の胎児移行を調べるために、放射性同位元素である炭素 11 で標識した bexarotene を利用しました。炭素 11 は放射半減期が約 20 分と短いため、特殊な手技や施設が必要となりますが、一方で非侵襲的な動的イメージングが可能です。本研究では妊娠ラットへの炭素 11 標識 bexarotene の投与量の関係から、胎児移行の動的イメージングには至りませんでした。本手法の更なる改良により医薬成分の胎児移行性評価法としての利用が期待されます。

トランスレーショナル研究は、基礎研究の成果を直接臨床にまで繋げることを目的とした研究領域であり、最近ではアカデミアにおいても重要視されています。実際に臨床で使用されている医薬品の副作用を詳細に研究した本研究は、次世代の医薬品開発の基盤となり、トランスレーショナル研究を促進しうる成果の 1 つと期待されます。

■論文情報

論文名：Teratogenicity and Fetal-Transfer Assessment of the Retinoid X Receptor Agonist Bexarotene

掲載紙：ACS Pharmacology & Translational Science, 2022, 9, 811–818.

著者：Yuta Takamura, Izumi Kato, Manami Fujita-Takahashi, Midori Azuma-Nishii, Masaki Watanabe, Rui Nozaki, Masaru Akehi, Takanori Sasaki, Hiroyuki Hirano, and Hiroki Kakuta*

DOI：10.1021/acscptsci.2c00126

URL：https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acscptsci.2c00126

■研究資金

高村氏は、「岡山大学科学技術イノベーション創出フェローシップ（通称：OU フェローシップ）タイプB」の認定者であり、今後の活躍が期待されています。

本研究は、（タイプB）JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム JPMJSP2126、宇部興産研究助成金、ならびにアイバイオズ株式会社の共同研究費をもとに実施しました。

■COI

本研究はアイバイオズ株式会社の共同研究費にて実施しておりますが、その研究デザイン、データの収集、分析、解釈、本論文の執筆、および出版に向けた投稿の決定に関与しておりません。

◆研究者からのひとこと

基礎研究が重要視されるアカデミア研究において、トランスレーショナル研究にも通ずる研究に携わることができ、非常にありがたい限りです。本研究成果が少しでも「創薬研究」に貢献できれば幸いです。本研究にご協力いただいた関係者の皆様に感謝申し上げます。



高村氏

PRESS RELEASE

■補足・用語説明

注1：Bexarotene（タルグレチン®）

皮膚浸潤性T細胞リンパ腫の治療薬として臨床適応されている低分子医薬。核内受容体であるレチノイドX受容体に結合し、転写を活性化することで腫瘍細胞のアポトーシス誘導および細胞増殖を抑制する。近年では、2型糖尿病や中枢神経系疾患、炎症性腸疾患モデル動物での治療効果も報告されている。

注2：催奇形性

母体の摂取した医薬食品成分により、胎児に不可逆的な形態異常を引き起こす性質を意味する。本性質を示す医薬品は、妊娠または妊娠の可能性がある女性に投与禁忌とされる。医薬品を原因とする催奇形性は0.1%以下と低い割合であるが、医薬開発では極めて重要な毒性評価として試験が実施される。

注3：レチノイドX受容体（RXR）

RXRは細胞核内にて働く「核内受容体」の1つであり、ヒトにはRXRを含め48種類の核内受容体が知られます。ビタミンAやビタミンD、甲状腺ホルモンなどもそれぞれの核内受容体に結合し機能します。RXRは2つのRXRで作られる二量体、もしくは他の核内受容体（下図中のNR）とも二量体を形成します。RXRは様々な核内受容体と協働して機能することから、RXR結合性分子には抗炎症や糖脂質代謝調節など、様々な薬効が期待されています。



注4：トランスレーショナル・サイエンス（translational science）

トランスレーショナル・サイエンスは、基礎研究の成果を人間に直接役立つ形へと変換（トランスレーション）することを目的とする研究領域で、トランスレーショナル・リサーチとも表現されます。狭義的に、教育の分野では「概念を教室での実践に移す研究」と定義され、化学分野では、実験室スケールの合成を、数百キログラムからトンスケールで合成する工程を構築する「プロセス化学」が、トランスレーショナル・サイエンスの一分野と言えます。医学分野では「bench to bedside（実験台からベッドサイド）」、すなわち、基礎研究により発見された有望な知見や技術といったシーズを臨床現場で利用可能な治療法や医薬品に確立（実用化）する過程について、トランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）と言います。



PRESS RELEASE

<お問い合わせ>

学術研究院 医歯薬学域 准教授 加来田 博貴
(電話番号) 086-251-7963
(FAX) 086-251-7926



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。